

## 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1. Optimasi Florotanin Dekok *Sargassum* sp

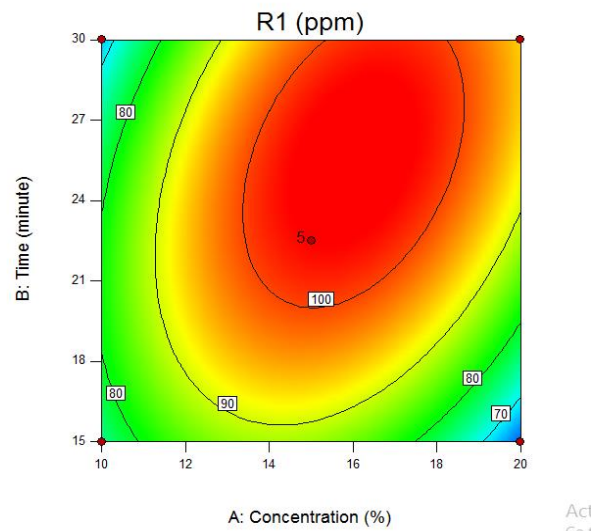
Optimasi titik optimal kandungan florotanin menggunakan design expert 10. Design expert adalah software yang digunakan untuk melakukan design eksperimental. Dalam design expert dapat dilakukan percobaan hingga 50 faktor. Design expert digunakan untuk menentukan formula optimum.

Pada penelitian pendahuluan dilakukan percobaan untuk menentukan kandungan optimum florotanin pada dekok *Sargassum* sp menggunakan software *Design Expert* 10 menggunakan metode RSM desain CCD (Central Composite Design), sehingga didapatkan formulasi yang disarankan oleh software tersebut. Konsentrasi zat pelarut sebesar 1:10 sebagai batas bawah dan 1:20 sebagai batas atas. Sedangkan lama ekstraksi sebesar 15 menit sebagai batas bawah dan 30 menit sebagai batas atas. Setelah faktor konsentrasi pelarut dan lama ekstraksi dimasukkan ke dalam RSM, maka RSM akan memberikan permodelan 13 titik kombinasi secara acak. Setelah itu didapatkan respon setelah melakukan pengujian dekok *Sargassum* sp melalui titik-titik kombinasi yang telah disarankan, selanjutnya melalui aplikasi RSM tersebut didapatkan titik optimal florotanin *Sargassum* sp. Hasil kombinasi faktor konsentrasi akuades dan lama dekoksi dapat dilihat pada Tabel 6.

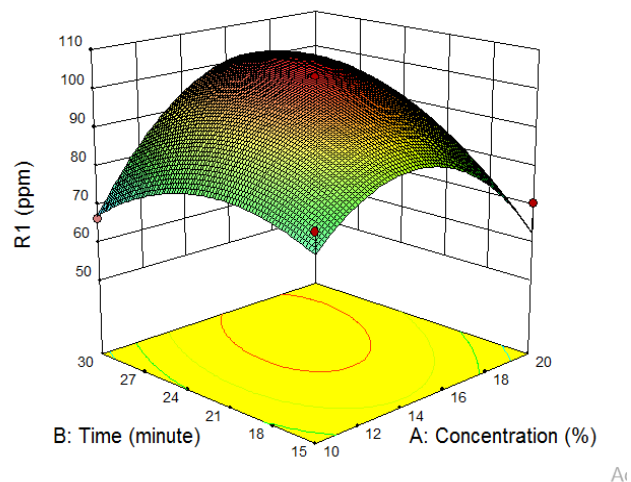
**Tabel 6.** Hasil Kombinasi Faktor Konsentrasi Floroglusinol dan Absorbansi

Run	<i>Sargassum</i> sp. : Akuades (%)	Time (menit)	Florotanin (mg/mL)
1	15	22,5	103
2	10	15	15,3922
3	15	22,5	103
4	7,92893	22,5	15,9121
5	10	30	66,3262
6	22,0711	22,5	15,6872
7	15	22,5	103
8	20	30	16,095
9	20	15	15,4333
10	15	22,5	103
11	15	11,8934	15,3922
12	15	22,5	103
13	15	33,1066	15,8972

Selanjutnya untuk mengetahui titik optimal setiap faktor, dilakukan perhitungan ANOVA konsentrasi dan waktu menggunakan *Design Expert* 10.0.0 dengan signifikan 0,05 yang dapat dilihat pada Lampiran 2. Kedua faktor yaitu pelarut dan lama ekstraksi mempengaruhi jumlah florotanin. Perhitungan ANOVA pada *Design Expert* 10.0 menunjukkan bahwa model variabel konsentrasi pelarut (A) dan lama ekstraksi (B) pada tabel 6 memberikan pengaruh yang signifikan terhadap respon absorpsi ditunjukkan dari nilai Prob < F lebih dari 0,05. Nilai interaksi antara konsentrasi pelarut dan konsentrasi lama ekstraksi pada grafik kuadratik tidak memberikan pengaruh yang signifikan ditunjukkan nilai P sebesar 0,0001 ( $p < 0,05$ ). Warna pada countur plot menunjukkan tingkat nilai absorpsi, semakin tinggi nilai waktu akan berada pada warna orange dan semakin rendah tingkat konsentrasi maka berada pada warna biru. Pada penelitian ini diinginkan jika respon lama ekstraksi yang optimum berada antara 15-30 menit dan respon pelarut yang optimum berada antara 10-20 mL. Model tersebut dapat dilihat pada Gambar 13.



(A)



**Gambar 13.** (A) Contour Plot, (B) Grafik Interaksi Respon Absorbansi, Konsentrasi dan Lama Ekstraksi

Gambar 13 menunjukkan bahwa nilai florotanin tertinggi pada konsentrasi 15 mL dan waktu 22,5 menit. Hal ini diduga penggunaan kombinasi konsentrasi akuades 15 mL dan lama waktu 22,5 menit sudah berada pada titik optimal sehingga florotanin akan menurun ketika konsentrasi akuades diatas 15 mL. Hasil tersebut dikonfirmasi melalui respon rata-rata dari RSM yang kemudian dimasukkan ke dalam persamaan

absorbansi. Dari hasil titik optimal tersebut didapatkan nilai respon optimal kandungan florotanin sebesar 103 mg/mL.

Verifikasi dilakukan pada titik optimum yang direkomendasikan pada RSM *Central Composite Design* (CCD), diperoleh kandungan florotanin 103,004%.

Perbandingan nilai prediksi dan verifikasi dapat dilihat pada Tabel 7.

**Tabel 7.** Prediksi dan hasil verifikasi nilai respon formula optimum hasil optimasi dengan program Design Expert 10.0.

Respon	Prediksi	Verifikasi	Formula			
			95% CI Rendah / Low	95% CI Tinggi / High	95% PI Rendah / Low	95% PI Tinggi / High
Florotanin	103,308	103,004	98,7193	107,898	91,81	114,80

Optimasi menggunakan program DX 10.0 dengan RSM-CCP menghasilkan formula pengolahan yang optimal dengan konsentrasi perbandingan *Sargassum* sp. dan akuades 15% selama 22,5 menit. Pada kombinasi tersebut dihasilkan kandungan florotanin 103,004%. Hasil verifikasi berada dikisaran 95% PI low dan 95% PI high. Hal ini menunjukkan ketepatan model kombinasi dalam menghasilkan florotanin yang optimum cukup konsisten.

Pada perhitungan tersebut akan diketahui kesesuaian model dengan menggunakan uji *Lack of Fit*. Pada hasil dan perhitungan tersebut didapatkan kesesuaian model dengan uji *Lack of Fit* dengan hipotesis yang digunakan, yaitu :

$H_0$  : Tidak ada *Lack of Fit* pada model, nilai  $\text{Prob} > F > 5\%$

$H_1$  : Ada *Lack of Fit* pada model, nilai  $\text{Prob} > F < 5\%$

Hasil model dari uji *Lack of Fit* adalah menerima  $H_0$ , yang berarti ketidaksesuaian model tersebut ditolak. Hal tersebut menunjukkan bahwa model variabel konsentrasi akuades dan waktu memberikan pengaruh yang signifikan. Hasil uji *Lack of Fit* waktu dan perbandingan konsentrasi pelarut pada penelitian ini adalah

hipotesis penerimaan persamaan quadratic terhadap respon florotanin ditunjukkan dari nilai Prob > F lebih dari 0,05. Nilai interaksi antara konsentrasi akuades dan waktu pada grafik kuadratik tidak memberikan pengaruh yang signifikan ditunjukkan nilai P sebesar 0,8827 ( $p > 0,05$ ). Sedangkan waktu dekoksi memberikan pengaruh signifikan terhadap respon florotanin ditunjukkan nilai P sebesar 0,0112 ( $p > 0,05$ ). Selanjutnya dapat diketahui persamaan model dari tiap respon. Model yang baik adalah model yang menerima  $H_1$ , artinya model sesuai dengan respon. Hasil uji *Lack of Fit* didapat nilai Prob > F. Hasil uji *Lack of Fit* respon absorbansi dapat dilihat pada Lampiran 2. Selain itu didapatkan hasil persamaan model tiap respon :

$$Y = 73,38 - 4,67A - 0,011B - 2,14AB - 10,30A^2 - 54,49B^2$$

Dimana :

Y = Untuk mengetahui respon kadar florotanin yang didapat jika nilai variabel yang diperlukan berbeda

A = Konsentrasi pelarut

B = Lama waktu ekstraksi

Nilai respon optimal kandungan florotanin sebesar 103 mg/mL digunakan untuk menghitung dosis yang akan diberikan pada tikus coba. Perhitungan dosis pemberian dapat dilihat pada Lampiran 3. Berdasarkan hasil perhitungan didapatkan dosis 2259 mg/kg BB. Dosis ini digunakan pada penelitian utama untuk di uji *in vivo* pada tikus coba. Dosis tersebut tergolong pada dosis terapi karena pada kondisi normal, polifenol dapat dosis 1500 mg/hari dan menurut dosis 5000 yang diberikan terhadap tikus normal tidak menunjukkan efek toksisitas (Sutjiatmo *et al.*, 2013).

#### **4.2. Kandungan Fitokimia Dekok *Sargassum* sp**

Fitokimia merupakan bahan kimia alami yang diproduksi atau dihasilkan oleh suatu tanaman. Fungsi senyawa fitokimia adalah memberikan aroma, warna, dan rasa

pada tumbuhan tersebut. Analisis fitokimia dilakukan untuk menentukan ciri dari komponen bioaktif suatu ekstrak kasar. Menurut Firdaus *et al.* (2007), penilaian fitokimia pada simplisia dan ekstrak rumput laut cokelat (*S. echinocarpum*) meliputi (-) yang menandakan kandungan bioaktif tersebut negatif, (+) yang menandakan positif lemah, (++) menandakan positif, (+++) menandakan positif kuat dan (+++++) menandakan positif kuat sekali. Hasil uji fitokimia pada *Sargassum* sp dapat dilihat pada Lampiran 2. Hasil uji fitokimia pada *Sargassum* sp segar dan dekoksi *Sargassum* sp dapat dilihat pada Tabel 8.

**Tabel 8.** Hasil uji fitokimia pada *Sargassum* sp segar dan dekoksi *Sargassum* sp

Fitokimia	Pereaksi	Hasil	Segar	Dekoksi
Polifenol	FeCl <sub>3</sub> 1%	Terbentuk warna hijau kebiruan	+	++++
Tanin	FeCl <sub>3</sub> 1%	Terbentuk warna hijau kebiruan	++	+++
Flavonoid	Mg + HCl + etanol	Terbentuk warna merah	++	+
Alkaloid	Wagner	Terbentuk endapan cokelat	++	++
Saponin	HCl	Terbentuk busa stabil (>7 menit)	+	+
Steroid	Kloroform + anhidrida asetea + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> pekat	Terbentuk warna merah menjadi biru/ hijau	+++	+
Keterangan :				
(-) = negatif				
(+) = positif lemah				
(++) = positif				
(++) = positif kuat				
(+++++) = positif kuat sekali				

Pada Tabel 7 menunjukkan bahwa hasil uji fitokimia *Sargassum* sp segar dan dekoksi *Sargassum* sp mengandung senyawa polifenol, flavonoid, tanin, alkaloid, saponon, dan steroid. Hasil uji menunjukkan bahwa *Sargassum* sp. segar dan dekok *Sargassum* sp mengandung polifenol yang ditandai dengan terbentuknya warna hijau kebiruan. Kandungan polifenol pada *Sargassum* sp segar mengalami peningkatan dengan adanya proses dekoksi. Hal ini dikarenakan adanya proses pemanasan. Hal

serupa juga dikemukakan oleh Arief *et. al* (2012), semakin lama waktu dan semakin tinggi suhu penyeduhan teh hijau, polifenol yang terekstrak semakin banyak. Hal ini menunjukkan bahwa pada saat dekoksi suhu dan lama waktu sangat mempengaruhi kandungan polifenol yang ada pada *Sargassum* sp segar.

Pada Tabel 7 menunjukkan kandungan tanin pada *Sargassum* sp segar dan dekoksi *Sargassum* sp ditunjukkan dengan terbentuknya warna hijau kebiruan setelah ditambahkan  $\text{FeCl}_3$  1%. Kandungan tanin semakin meningkat dengan adanya proses dekoksi. Hal ini dikarenakan adanya proses pemanasan. Jumlah tanin meningkat seiring dengan peningkatan temperatur dan waktu pemanasan (Shonisani, 2010). Menurut Setyowati *et al.* (2014), terbentuknya warna hijau kehitaman setelah dilakukan penambahan  $\text{FeCl}_3$  akibat adanya reaksi antara tanin  $\text{Fe}^{3+}$  sehingga membentuk senyawa kompleks. Hal ini menunjukkan bahwa pada saat dekoksi suhu dan lama waktu mempengaruhi kandungan tanin yang ada pada *Sargassum* sp segar. Sehingga tanin yang dihasilkan pada saat dekoksi lebih banyak daripada *Sargassum* sp segar.

Pada Tabel 7 menunjukkan bahwa *Sargassum* sp segar dan dekok *Sargassum* sp mengandung flavonoid yang ditandai dengan terbentuknya warna merah. Kandungan flavonoid pada *Sargassum* sp segar mengalami penurunan dengan adanya proses dekoksi. Hal ini dikarenakan pemanasan yang dapat mereduksi flavonoid. Sesuai dengan penelitian Settharaksa *et. al* (2012), selama proses ini beberapa senyawa mungkin mengalami penurunan jumlah senyawa. Peningkatan suhu menyebabkan reduksi flavonoid, hal ini menunjukkan bahwa senyawa aktif yang ada bersifat tidak tahan panas. Namun, pemanasan pada suhu  $121^\circ\text{C}$  mereduksi lebih sedikit flavonoid dibandingkan pemanasan pada  $100^\circ\text{C}$ .

Pada Tabel 7 menunjukkan kandungan alkaloid pada *Sargassum* sp segar tidak mengalami perubahan dengan adanya proses dekoksi. Hal ini dikarenakan alkaloid mudah mengalami dekomposisi akibat dari panas dan sinar dengan adanya oksigen. Bahkan beberapa alkaloid dapat rusak pada suhu tinggi. Apabila gugus alkaloid mengalami kerusakan maka akan berubah menjadi senyawa yang bersifat netral atau sedikit asam (Fajar *et al.*, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa pada saat dekoksi suhu dan lama waktu tidak mempengaruhi kandungan alkaloid yang ada pada *Sargassum* sp segar.

Pada Tabel 7 senyawa saponin pada *Sargassum* sp segar dan dekok *Sargassum* sp diketahui positif dengan adanya buih yang muncul stabil. Kandungan saponin pada *Sargassum* sp segar tidak mengalami perubahan dengan adanya proses dekoksi. Hal ini dikarenakan saponin tidak terpengaruh proses pemanasan. Hal ini sesuai penelitian Jaya (2010), setelah proses dekoksi saponin tetap terkandung dalam dekok daun kersen. Sedangkan munculnya buih disebabkan pada proses penggojokan, gugus hidrofilik pada saponin akan berikatan dengan air, sedangkan gugus hidrofob akan berikatan dengan udara. Kestabilan buih yang terbentuk disebabkan oleh penambahan HCl yang bertujuan menambah kepolaran sehingga gugus hidrofil berikatan lebih stabil (Setyowati *et al.*, 2014). Munculnya busa menunjukkan adanya glikosida dengan kemampuan membentuk buih dalam air yang terhidrolisis menjadi glukosa dan senyawa lain (Dewi *et al.*, 2013). Hal ini menunjukkan bahwa pada saat dekoksi suhu dan lama waktu tidak mempengaruhi kandungan saponin yang ada pada *Sargassum* sp segar.

Pada Tabel 7 senyawa steroid pada *Sargassum* sp segar dan dekok *Sargassum* sp diketahui positif dengan ditunjukkan adanya warna merah yang berubah menjadi warna biru/hijau. Kandungan steroid pada *Sargassum* sp segar



mengalami penurunan dengan adanya proses dekoksi. Steroid dilaporkan mengalami penurunan jumlah senyawa setelah melalui proses defatting dan perebusan dalam wadah tertutup. Beberapa jenis steroid bersifat tidak tahan panas. Penurunan kadar steroid setelah perebusan berkisar antara 15,9 %-28,6 % (Chaturvedi *et al.*, 2012). Hal ini menunjukkan bahwa pada saat dekoksi suhu dan lama waktu mempengaruhi kandungan steroid yang ada pada *Sargassum* sp segar, yaitu steroid berkurang karena sifatnya yang tidak tahan terhadap panas.

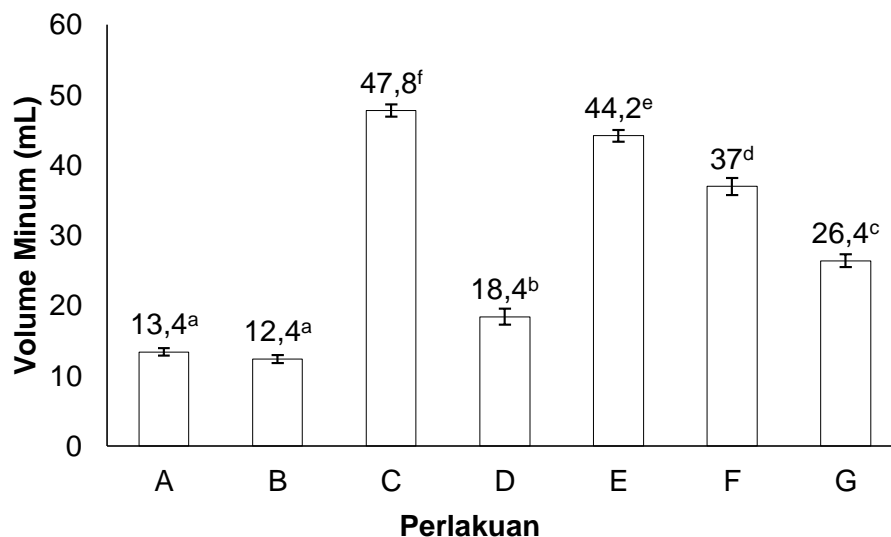
Berdasarkan hasil uji fitokimia pada Tabel 7 menunjukkan bahwa kandungan senyawa tanin, dan polifenol dekok *Sargassum* sp mengalami peningkatan daripada *Sargassum* sp segar, hal ini dikarenakan jumlah tanin dan polifenol akan meningkat seiring dengan peningkatan temperatur dan lama pemanasan. Pada steroid dan flavonoid mengalami penurunan karena senyawa ini merupakan senyawa yang tidak tahan panas. Sedangkan pada alkaloid dan saponin tidak mengalami perubahan kandungan pada *Sargassum* sp segar dan dekoksi *Sargassum* sp dikarenakan meskipun mengalami proses pemanasan, senyawa tersebut akan tetap bersifat netral.

#### **4.3. Gejala Diabetes Melitus**

##### **4.3.1. Polidipsia**

Polidipsia atau volume minum yang berlebihan merupakan salah satu ciri yang terjadi pada penyandang DM. Hal ini merupakan respon dari tubuh saat kekurangan cairan, sehingga tubuh membutuhkan banyak cairan untuk mengganti cairan yang hilang dalam tubuh. Analisis polidipsia bertujuan untuk mengetahui perbedaan jumlah volume minum pada setiap perlakuan tikus yang berbeda. Ini dilakukan karena rasa haus yang menyebabkan volume minum tikus berlebih merupakan tanda-tanda DM, sehingga harus dilakukan pengamatan lebih lanjut.

Data pengamatan dan analisis data gejala polidipsia tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp dapat dilihat pada Lampiran 7. Hasil analisis data menunjukkan bahwa volume minum tikus antar perlakuan pada akhir penelitian berbeda nyata ( $P < 0,05$ ). Volume minum tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi dekok *Sargassum* sp pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 14.



Keterangan :

- A = Tikus normal (kontrol negatif) + akuades
- B = Tikus normal (kontrol negatif) + frekuensi pemberian dekok 1x sehari
- C = Tikus DM (kontrol positif) + akuades
- D = Tikus DM (kontrol positif) + metformin 63 mg/kg BB
- E = Tikus DM (perlakuan) + frekuensi pemberian dekok 1x sehari
- F = Tikus DM (perlakuan) + frekuensi pemberian dekok 2x sehari
- G = Tikus DM (perlakuan) + frekuensi pemberian dekok 3x sehari

**Gambar 14.** Volume minum tikus pada berbagai perlakuan

Gambar 14 menunjukkan volume minum tikus normal (A) memiliki volume minum sama dengan tikus normal + dekok frekuensi 1x (B). Penurunan volume air minum ini disebabkan oleh adanya polifenol dalam ekstrak *Sargassum* sp yang masuk dalam tubuh dapat diproses dan glukosa yang harus dibuang bersamaan dengan urin berkurang dan cairan yang harus dikeluarkan oleh tubuh berkurang. Turunnya

intensitas proses glikolisis dalam tubuh mengakibatkan respirasi dalam tubuh menurun sehingga  $H_2O$  yang dihasilkan dari proses tersebut menurun dan kebutuhan air sebagai bahan pengangkut pada metabolisme dalam tubuh juga menurun. Oleh karena itu konsumsi air minum seiring dengan berkurangnya cairan yang dikeluarkan pada tubuh maka semakin berkurang pula konsumsi air minum (Syaputri, 2013). Hanya sebesar 5-10% dari total asupan polifenol yang dapat memberikan respon bagi tubuh. Hal ini dikarenakan afinitas polifenol yang rendah sebagai interaksi agonis dalam tubuh (Cardona, *et al.*, 2013). Pemberian dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 1x tidak begitu mempengaruhi volume minum pada tikus normal. Hal ini dikarenakan afinitas polifenol yang rendah dan hanya memberikan respon yang kecil bagi tubuh.

Gambar 14 menunjukkan volume minum tikus normal (A) lebih rendah daripada tikus DM (C). Menurut Prayuda (2016), terjadinya peningkatan volume minum karena volume urin yang meningkat akibat diuresis osmotik sehingga menyebabkan kehilangan air yang akan menimbulkan dehidrasi dan hiperosmolaritas serta mengakibatkan bertambahnya rasa haus yang berlebihan. Pada kondisi diabetes, tubuh akan kekurangan cairan yang disebabkan karena glukosa yang masuk dalam tubuh tidak berdifusi dengan mudah. Melalui pori-pori membran sel tanpa bantuan insulin, glukosa dikeluarkan bersamaan dengan urin oleh ginjal. Untuk mengganti volume cairan tubuh yang dikeluarkan sebagai akibat proses urinasi tersebut maka secara otomatis tubuh akan menjadi haus dan dahaga dan akan sering minum dengan volume yang banyak pula (Arifin *et al.*, 2011). Pada tikus yang mengalami DM volume minum tinggi disebabkan karena metabolisme tinggi dan memerlukan proses pendinginan dalam tubuh. Sehingga hormonal pada tikus DM memerintahkan agar volume minum lebih banyak daripada tikus normal.

Gambar 14 menunjukkan volume minum tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + Metformin (D). Hal ini dikarenakan metformin memiliki kandungan yang mampu menurunkan tingkat resistensi insulin sehingga metabolisme glukosa berlangsung normal. Menurut Manaf (2014), metformin mampu menurunkan tingkat resistensi insulin sehingga reseptor menjadi lebih peka sehingga terjadi penurunan intensitas respirasi sel yang memberikan efek penurunan volume minum. Mekanisme pada metformin farmakologis melibatkan penurunan produksi glukosa hati tanpa efek pada pelepasan insulin dan peningkatan glikogenesis dan produksi laktat (Kimura *et al.*, 2005). Metformin yang diberikan sebanyak 63 mg/kg BB mampu menurunkan volume minum tikus yang berlebih, sehingga metabolisme glukosa berlangsung normal. Tetapi volume minum tikus dengan pemberian metformin ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan bioavailabilitas metformin jika bercampur makanan akan menurun rata-rata 40% lebih rendah dari konsentrasi puncak (C<sub>max</sub>), selain itu Area Under the Curve (AUC) metformin jika bercampur makanan menjadi 25% lebih rendah, Akibatnya membutuhkan waktu 35 menit lebih lama dalam mencapai C<sub>max</sub> (Anonymus, 2016).

Gambar 14 menunjukkan volume minum tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Sesuai dengan penelitian Ong *et al.* (2011), Kandandapani *et al.* (2015), dan Collins *et al.* (2016) menunjukkan bahwa volume air minum pada tikus diabetes melitus dengan penambahan polifenol mengalami penurunan secara berkala. Hal ini karena polifenol mampu mensekresi insulin sehingga dapat melakukan metabolisme glukosa dalam tubuh sehingga tubuh tidak memaksa agar glukosa dikeluarkan bersamaan dengan urin dan cairan dalam tubuh tidak banyak keluar. Menurut Syaputri (2013), kandungan polifenol dalam ekstrak *Sargassum* sp

dapat mensekresi insulin sehingga glukosa yang masuk dapat diproses. Sehingga hal tersebut akan memberikan efek penurunan volume minum. Pada pemberian dekok *Sargassum* sp sebanyak 1x, 2x, dan 3x sehari diduga dapat terjadi peningkatan sekresi insulin sehingga tidak menimbulkan rasa haus yang berlebihan. Dan volume minum menurun sesuai dengan frekuensi pemberian dekok *Sargassum* sp. Pemberian dekok *Sargassum* sp sebanyak 3x paling efektif dalam menurunkan volume minum pada tikus DM. Tetapi volume minum tikus dengan pemberian dekok *Sargassum* sp ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan sifat polifenol yang larut dalam air membuat afinitasnya sangat lemah sehingga hanya 1-2% yang terabsorpsi dan berikatan dengan sel target sedangkan 90-95% terbuang menuju ekskresi *Faecal* (Yoona *et al.*, 2016)

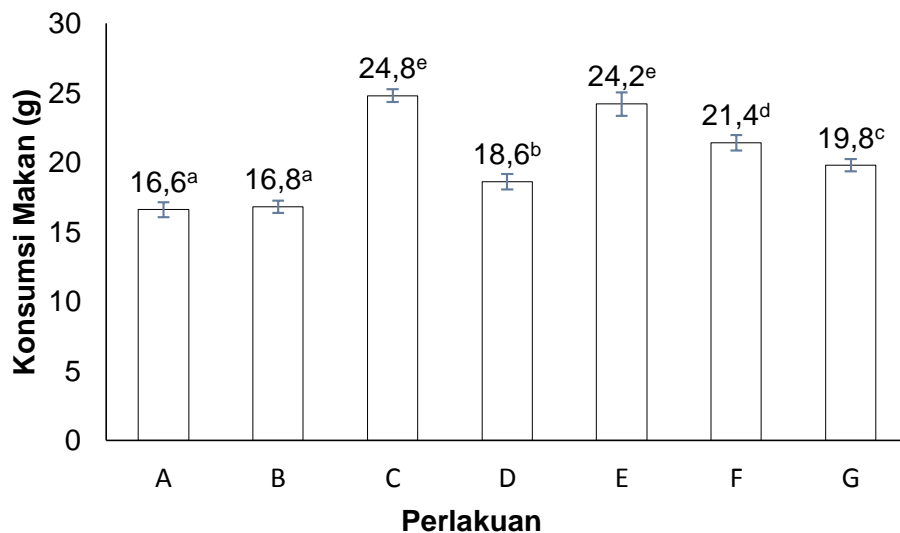
Gambar 14 menunjukkan volume minum tikus DM + Metformin (D) lebih rendah daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Efek metformin pada keseimbangan cairan seluruh tubuh dievaluasi dengan pengukuran hematokrit, produksi urin, dan hidrasi ginjal dan jantung. Data penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pengobatan metformin jangka pendek pada model tikus DM tipe 2 dikaitkan dengan sifat penghambat glikokaliks dan hidrasi jaringan yang lebih baik. Pengobatan metformin selama 2 minggu pada tikus DM menghasilkan peningkatan sifat penghalang glikokaliks endotel dalam sirkulasi yang dibuktikan dengan peningkatan volume eksklusi seluruh tubuh (Eksens *et al.*, 2013). Sedangkan sifat polifenol yang larut dalam air membuat afinitasnya sangat lemah sehingga hanya 1-2% yang terabsorpsi dan berikatan dengan sel target (Yoona *et al.*, 2016). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan volume minum pada tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Metformin dapat

menyeimbangkan cairan tubuh dengan cepat karena afinitasnya lebih tinggi daripada polifenol dekok *Sargassum* sp.

#### 4.3.2. Polifagia

Polifagia atau konsumsi makan yang berlebihan pada penyandang DM merupakan dampak dari terganggunya metabolisme dalam tubuh yang tidak dapat mengubah glukosa menjadi energi dalam tubuh. Analisis polifagia bertujuan untuk mengetahui perbedaan jumlah konsumsi makan pada setiap perlakuan tikus yang berbeda. Ini dilakukan karena rasa lapar yang berlebihan merupakan tanda-tanda DM, sehingga harus dilakukan pengamatan lebih lanjut.

Data pengamatan dan analisis data gejala polifagia tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp dapat dilihat pada Lampiran 8. Hasil analisis data menunjukkan bahwa konsumsi makan tikus antar perlakuan pada akhir penelitian berbeda nyata ( $P < 0,05$ ). Konsumsi makan tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi dekok *Sargassum* sp pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 15.



**Gambar 15.** Konsumsi makan tikus pada berbagai perlakuan

Gambar 15 menunjukkan konsumsi makan tikus normal (A) tidak berbeda dengan tikus normal + dekok frekuensi 1x (B). Hal ini dikarenakan tikus A dan tikus B dalam kondisi normal, sehingga konsumsi makan yang ditunjukkan sesuai. Menurut Irawan (2007), metabolisme glukosa darah berawal dari konsumsi karbohidrat dalam tubuh. Semua jenis karbohidrat yang dikonsumsi akan dikonversi menjadi bentuk glukosa dalam tubuh. Kemudian glukosa tersebut tersimpan sebagai cadangan energi sebagai glikogen dalam hati dan otot serta disimpan dalam aliran darah sebagai glukosa darah yang dapat dibawa ke dalam sel-sel tubuh yang membutuhkan. Sehingga dengan adanya polifenol masuknya glukosa dalam sel akan memenuhi cadangan energi dalam tubuh, maka pada tikus normal mengalami konsumsi pakan normal (Yoona *et al.*, 2016). Pemberian dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 1x tidak mempengaruhi konsumsi makan pada tikus normal. Hal ini dikarenakan afinitas polifenol yang rendah dan hanya memberikan respon yang kecil bagi tubuh.

Gambar 15 menunjukkan konsumsi makan tikus normal (A) lebih rendah daripada tikus DM (C). Hal ini dikarenakan pada tikus C mengalami DM. Pada kondisi DM, glukosa darah yang masuk dalam sel menyebabkan timbulnya rangsangan ke otak untuk mengirim pesan lapar, akibatnya sering banyak makan. Glukosa bertambah semakin tinggi, tetapi tidak seluruhnya dapat dimanfaatkan tubuh karena tidak dapat masuk dalam sel tubuh (Hembing, 2008). Pada kondisi diabetes, tubuh akan kekurangan energi yang disebabkan karena glukosa yang masuk dalam tubuh tidak berdifusi dengan mudah melalui pori-pori membran sel tanpa bantuan insulin. Hal ini menyebabkan rasa lapar, sehingga berkorelasi pada peningkatan jumlah asupan pakan. Asupan pakan yang lebih tinggi ini tampaknya dikarenakan oleh gejala polifagia yang ditemukan dalam keadaan DM (Anonymous, 2012). Pada kondisi tikus DM, di dalam sel tidak ada makanan yang dapat masuk, sehingga tikus kekurangan

cadangan energi dan mengharuskan untuk mengonsumsi pakan lebih banyak daripada tikus normal.

Gambar 15 menunjukkan konsumsi makan tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + Metformin (D). Hal ini disebabkan kandungan metformin dapat memperlambat rangsangan rasa lapar lebih lama. Khasiat pemakaian metformin untuk DM dapat memperlambat pengosongan pada lambung dan penghambatan pada rangsang lapar sehingga rasa kenyang akan lebih lama (Manaf, 2014). Metformin memiliki waktu paruh eliminasi plasma rata-rata setelah pemberian oral antara 4,0 dan 8,7 jam (Scheen, 1996). Metformin yang diberikan sebanyak 63 mg/kg BB mampu menurunkan konsumsi makan tikus yang berlebih. Tetapi konsumsi makan tikus dengan pemberian metformin ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan bioavailabilitas metformin jika bercampur makanan akan menurun rata-rata 40% lebih rendah dari konsentrasi puncak ( $C_{max}$ ), selain itu Area Under the Curve (AUC) metformin jika bercampur makanan menjadi 25% lebih rendah, Akibatnya membutuhkan waktu 35 menit lebih lama dalam mencapai  $C_{max}$  (Anonymus, 2016).

Gambar 15 menunjukkan konsumsi makan tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Penelitian Magdalena *et al.* (2014), Kandandapani *et al.* (2015), dan Carvaljo *et al.* (2016) menunjukkan bahwa pada polifenol dapat menurunkan konsumsi makanan yang berlebihan (polyphagia) pada tikus diabetes melitus. Hal ini dimungkinkan terjadi karena polifenol dapat mensekresi insulin sehingga metabolisme glukosa dapat kembali terjadi. Adanya insulin yang diproduksi oleh sel beta pankreas disini mampu membuka jalan bagi glukosa sehingga terjadi glikolisis dalam tubuh yaitu pemecahan glukosa menjadi bentuk energi dalam bentuk



ATP, sehingga kebutuhan energi dalam tubuh berangsur terpenuhi dan rasa lapar sebagai bentuk respon tubuh akibat tidak adanya energi mulai turun pada setiap pengamatannya (Dhianawaty dan Ruslin, 2015). Hal ini disebabkan karena polifenol dapat membantu dalam proses metabolisme polisakarida dan merangsang pankreas dalam menghasilkan insulin sehingga pankreas dapat berangsur mensekresi insulin kembali dan asupan pakan atau keinginan untuk makan menjadi turun. Pemberian dekok *Sargassum* sp sebanyak 3x paling efektif dalam menurunkan konsumsi makan pada tikus DM. Tetapi konsumsi makan tikus dengan pemberian dekok *Sargassum* sp ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan sifat polifenol yang larut dalam air membuat afinitasnya sangat lemah sehingga hanya 1-2% yang terabsorpsi dan berikatan dengan sel target sedangkan 90-95% terbuang menuju ekskresi *Faecal* (Yoona *et al.*, 2016)

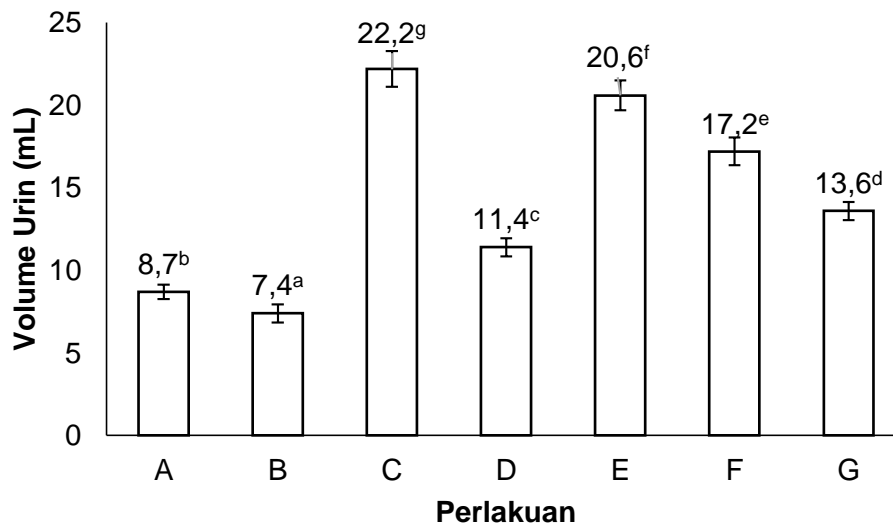
Gambar 15 menunjukkan konsumsi makan tikus DM + Metformin (D) lebih rendah daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan konsumsi makan pada tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp, karena penyerapan metformin dalam tubuh lebih cepat. Penyerapan metformin dalam tubuh menuju darah plasma adalah sekitar 3 jam setelah konsumsi (Daniel *et al.*, 2017). Sedangkan polifenol *Sargassum* sp memiliki aktivitas intrinsik yang lebih rendah atau karena kurang diserap dengan cepat. Oleh karena itu pengamatan pada pemberian frekuensi yang berulang dapat menjadi upaya untuk mengamati bioavailabilitas polifenol (Yang *et al.*, 2014). Lama waktu interaksi agonis polifenol dengan reseptornya adalah sekitar 2-6 jam (Li *et al.*, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan konsumsi makan pada tikus DM dibandingkan

dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Metformin dapat menurunkan konsumsi makan dengan cepat karena afinitasnya lebih tinggi daripada polifenol dekok *Sargassum* sp.

#### **4.3.3. Poliuria**

Poliuria atau volume urin yang berlebih pada penyandang DM merupakan akibat dari respon tubuh untuk mengeluarkan glukosa berlebih yang terdapat dalam tubuh bersamaan dengan urin. Sehingga urin yang dikeluarkan mengandung kadar glukosa yang cukup tinggi. Analisis poliuria bertujuan untuk mengetahui perbedaan volume urin pada setiap perlakuan tikus yang berbeda. Ini dilakukan karena volume urin yang berlebihan merupakan tanda-tanda DM, sehingga harus dilakukan pengamatan lebih lanjut.

Data pengamatan dan analisis data gejala poliuria tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp dapat dilihat pada Lampiran 9. Hasil analisis data menunjukkan bahwa volume urin tikus antar perlakuan pada akhir penelitian berbeda nyata ( $P < 0,05$ ). Volume urin tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi dekok *Sargassum* sp pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 16.



**Gambar 16.** Volume urin tikus pada berbagai perlakuan

Gambar 16 menunjukkan volume urin tikus normal (A) tidak berbeda dengan tikus normal + dekok frekuensi 1x (B). Hal ini dikarenakan tikus A dan tikus B dalam kondisi normal, sehingga volume urin yang ditunjukkan sesuai. Menurut Wulandari (2013), tidak terjadinya hiperglikemia maka tidak ada kelebihan gula yang akan dibuang ke ginjal bersama dengan urin. Lama waktu interaksi agonis polifenol dengan reseptornya adalah sekitar 2-6 jam. Oleh sebab itu perlu adanya pemberian frekuensi yang berulang untuk memberikan efek hipoglikemik yang lama (Li *et al.*, 2014). Pemberian dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 1x tidak mempengaruhi volume urin pada tikus normal. Hal ini dikarenakan afinitas polifenol yang rendah dan hanya memberikan respon yang kecil bagi tubuh.

Gambar 16 menunjukkan volume urin tikus normal (A) lebih rendah daripada tikus DM (C). Menurut Suriani (2012), Penderita dengan kadar gula yang sangat tinggi maka gula tersebut akan dikeluarkan melalui urine. Kadar glukosa yang amat tinggi pada aliran darah maupun pada ginjal, mengubah tekanan osmotik tubuh. Secara otomatis, tubuh akan mengadakan osmosis untuk menyeimbangkan tekanan osmotik.

Ginjal akan menerima lebih banyak air, sehingga penderita akan sering buang air kecil. Hal ini dikarenakan terjadinya proses pembakaran yang berlangsung terus menerus menyebabkan tikus membutuhkan H<sub>2</sub>O yang banyak, sehingga volume urin yang dikeluarkan lebih banyak.

Gambar 16 menunjukkan volume urin tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + Metformin (D). Hal ini dikarenakan metformin memiliki kandungan yang dapat meningkatkan reseptor insulin, sehingga tidak terjadi kelebihan glukosa yang menyebabkan peningkatan volume urin. Menurut Ndraha (2014), konsumsi metformin untuk DM dapat meningkatkan reseptor insulin sehingga akan lebih peka dengan adanya glukosa dalam darah sehingga tidak terjadi kelebihan glukosa yang akan masuk dalam ginjal, maka glukosa tidak menjadi zat terlarut osmotik dalam urin. Metformin secara luas dieliminasi dari ginjal melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubular, sekitar 79 sampai 86% dari dosis intravena dipulihkan dalam urin pada manusia (Wang *et al.*, 2014). Metformin yang diberikan sebanyak 63 mg/kg BB mampu menurunkan volume urin tikus yang berlebih, sehingga metabolisme glukosa berlangsung normal. Tetapi volume urin tikus dengan pemberian metformin ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan bioavailabilitas metformin jika bercampur makanan akan menurun rata-rata 40% lebih rendah dari konsentrasi puncak (C<sub>max</sub>), selain itu Area Under the Curve (AUC) metformin jika bercampur makanan menjadi 25% lebih rendah, Akibatnya membutuhkan waktu 35 menit lebih lama dalam mencapai C<sub>max</sub> (Anonymus, 2016).

Gambar 16 menunjukkan volume urin tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Menurut Jiang *et al.* (2014), kandungan polifenol pada ekstrak dapat meningkatkan sekresi insulin sehingga glukosa yang masuk ke dalam tubuh dapat

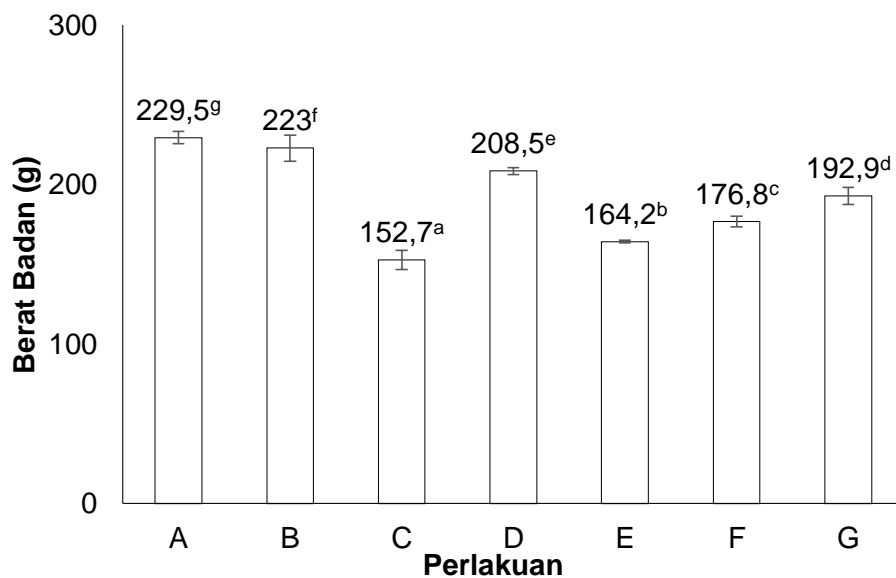
diproses menjadi energi, maka produksi urin dengan adanya glukosa menjadi menurun dan volume urin menjadi lebih sedikit. Pemberian dekok *Sargassum* sp sebanyak 3x paling efektif dalam menurunkan volume urin pada tikus DM. Tetapi volume urin tikus dengan pemberian dekok *Sargassum* sp ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan sifat polifenol yang larut dalam air membuat afinitasnya sangat lemah sehingga hanya 1-2% yang terabsorpsi dan berikatan dengan sel target sedangkan 90-95% terbuang menuju ekskresi *Faecal* (Yoona *et al.*, 2016)

Gambar 16 menunjukkan volume urin tikus DM + Metformin (D) lebih rendah daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Metformin secara luas dieliminasi dari ginjal melalui filtrasi glomerulus dan sekresi tubular, sekitar 79 sampai 86% dari dosis intravena dipulihkan dalam urin pada manusia (Wang *et al.*, 2014). Metformin bersifat kationik hidrofilik dan membuatnya lebih kuat serta 0,1% tidak terionisasi dalam darah sehingga tidak terdeteksi dalam darah selama 24 jam (Daniel *et al.*, 2017). Beberapa studi bioavailabilitas pada manusia menunjukkan bahwa jumlah polifenol ditemukan utuh dalam urin bervariasi dari satu senyawa fenolik ke yang lain. konsentrasi flavonoid utuh dalam plasma manusia jarang melebihi 1 mM bila jumlah polifenol yang tertelan tidak melebihi yang biasa dikonsumsi dengan makanan kita. Konsentrasi maksimum ini paling sering dicapai 1-2 jam setelah konsumsi (Scalbert and Gary, 2000). Hal ini terjadi bioavailabilitas pada metformin lebih tinggi daripada polifenol dekok *Sargassum* sp, sehingga pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan volume urin pada tikus DM.

#### 4.3.4. Berat Badan

Berat badan merupakan hasil peningkatan atau penurunan semua jaringan yang ada pada tubuh. Penurunan berat badan merupakan salah satu ciri yang muncul akibat DM. Berat badan disini dipengaruhi oleh gangguan metabolisme karbohidrat yang gagal dalam proses pembentukan energi yang terjadi dalam tubuh, sehingga tubuh cenderung mengalami berat badan pada penyandang DM. Pengukuran berat badan berfungsi untuk menilai hasil peningkatan atau penurunan semua jaringan yang ada pada tubuh.

Data pengamatan dan analisis data berat badan tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp dapat dilihat pada Lampiran 10. Hasil analisis data menunjukkan bahwa berat badan tikus antar perlakuan berbeda nyata ( $P < 0,05$ ). Berat badan tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi dekok *Sargassum* sp pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 17.



**Gambar 17.** Berat badan tikus pada berbagai perlakuan

Gambar 17 menunjukkan berat badan tikus normal (A) tidak berbeda dibanding dengan tikus normal + dekok frekuensi 1x (B). Menurut Amelia (2014),

polifenol akan meningkatkan autofosforilasi pada reseptor insulin dalam sel otot skelet dan adipose, sehingga terjadi penurunan katabolisme protein yang menyebabkan berat badan tikus dapat stabil dan tidak meningkat. Pemberian dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 1x tidak mempengaruhi berat badan pada tikus normal. Hal ini dikarenakan afinitas polifenol yang rendah dan hanya memberikan respon yang kecil bagi tubuh.

Gambar 17 menunjukkan berat badan tikus normal (A) lebih tinggi daripada tikus DM (C). Menurut penelitian Wikanta *et al.* (2005), dalam keadaan DM terjadi kelainan metabolisme yang diakibatkan glukosa tidak dapat dimetabolisme sebagai energi yang akan dibutuhkan oleh tubuh, dan ini akan menyebabkan depresi sel lemak serta protein untuk kebutuhan energi dalam tubuh. Menurut Guyton dan Hall (2008), kegagalan untuk menggunakan glukosa sebagai sumber energi berakibat peningkatan mobilisasi protein dan lemak. Oleh karena itu, seseorang dengan diabetes melitus berat yang tidak obati akan mengalami penurunan berat badan yang cepat dan asthenia (kurangnya energi) meskipun pasien memakan sejumlah besar makanan. Tikus C mengalami DM yang menyebabkan glikolisis, yaitu terjadi pembongkaran glikogen sehingga tikus mengalami penurunan berat badan.

Gambar 17 menunjukkan berat badan tikus DM (C) lebih rendah daripada tikus DM + Metformin (D). Pada kondisi diabetes melitus, terjadi perombakan glikogen di seluruh jaringan tubuh (glikogenolisis). Perombakan disini dilakukan akibat tidak adanya glukosa yang masuk ke dalam sel sehingga tubuh meresponnya dengan melakukan perombakan cadangan makanan berupa energi di berbagai jaringan tubuh (Sari, 2007). Adanya insulin yang di sekresikan disini mampu mengkonversikan glukosa menjadi bentuk energi dan sisanya akan mengalami proses glikogenesis atau pembentukan glikogen. Akibatnya, berat badan pada tikus diabetes melitus akan

meningkat seiring dengan pemberian metformin setiap hari selama penelitian. Metformin yang diberikan sebanyak 63 mg/kg BB mampu meningkatkan berat badan tikus. Tetapi peningkatan berat badan tikus dengan pemberian metformin ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan bioavailabilitas metformin jika bercampur makanan akan menurun rata-rata 40% lebih rendah dari konsentrasi puncak ( $C_{max}$ ), selain itu Area Under the Curve (AUC) metformin jika bercampur makanan menjadi 25% lebih rendah, Akibatnya membutuhkan waktu 35 menit lebih lama dalam mencapai  $C_{max}$  (Anonymus, 2016).

Gambar 17 menunjukkan berat badan tikus DM (C) lebih rendah daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Peningkatan berat badan pada tikus DM seiring dengan frekuensi pemberian dekok *Sargassum* sp. Hal ini sesuai dengan penelitian Firdaus (2011), peningkatan frekuensi pemberian ekstrak *Sargassum* sp dari frekuensi rendah, sedang dan tinggi. Hal ini karena kandungan florotanin dalam saluran pencernaan memiliki kemampuan membentuk ikatan hidrogen dengan protein dan juga enzim, sehingga florotanin akan menghambat pertumbuhan jika kadar yang dikonsumsi lebih dari 10 g setiap kg berat badan. Menurut Amelia (2014), polifenol dapat meningkatkan autofosforilasi reseptor insulin pada sel otot skelet dan adipose, hal ini dapat menurunkan proses katabolisme protein sehingga berat badan tikus dapat dipertahankan stabil. Adanya insulin sebagai jalan masuk glukosa, menyebabkan terjadinya proses glikogenesis. Glikogenesis merupakan pembentukan glikogen dari glukosa yang kemudian disimpan pada otot dan hati. Proses ini mampu mengkonversi glukosa yang masuk ke dalam tubuh menjadi energi dalam bentuk ATP dan sisanya disimpan dalam bentuk glikogen dalam hati dan otot (Zhanah, 2013). Hal ini membuktikan bahwa adanya polifenol mampu meningkatkan berat badan pada



perlakuan tikus diabetes melitus. Seiring dengan konsumsi ekstrak *Sargassum* sp yang mengandung polifenol ini, maka dapat meningkatkan berat badan pada frekuensi 1x, 2x, dan 3x pemberian dekok *Sargassum* sp. Pemberian dekok *Sargassum* sp sebanyak 3x paling efektif dalam menaikkan berat badan pada tikus DM. Tetapi kenaikan berat badan tikus dengan pemberian dekok *Sargassum* sp ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan sifat polifenol yang larut dalam air membuat afinitasnya sangat lemah sehingga hanya 1-2% yang terabsorpsi dan berikatan dengan sel target sedangkan 90-95% terbuang menuju ekskresi *Faecal* (Yoona *et al.*, 2016)

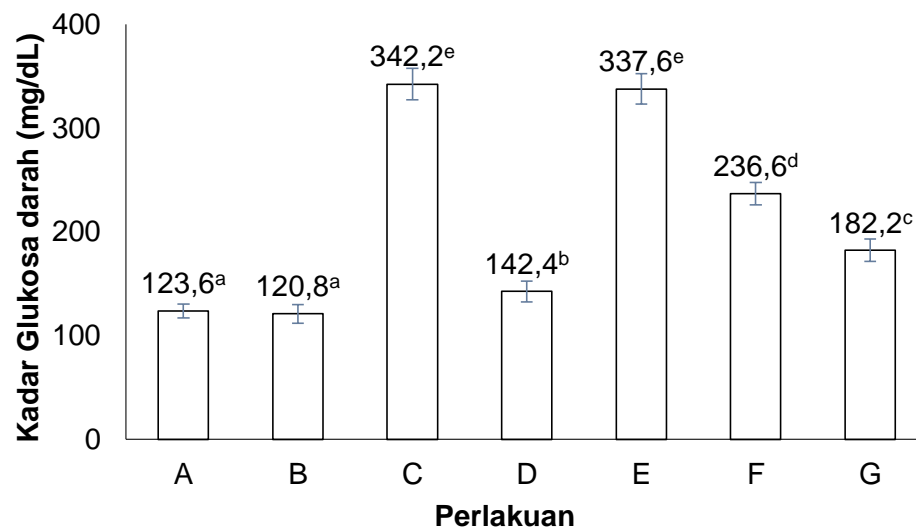
Gambar 17 menunjukkan berat badan tikus DM + Metformin (D) lebih tinggi daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hal ini disebabkan karena pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menaikkan berat badan pada tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Metformin terdistribusi dengan cepat setelah penyerapan dan tidak berikatan dengan protein plasma (Scheen, 1996). Sifat polifenol yang larut dalam air membuat afinitasnya sangat lemah sehingga hanya 1-2% yang terabsorpsi dan berikatan dengan sel target sedangkan 90-95% terbuang menuju ekskresi *Faecal* (Yoona *et al.*, 2016). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menaikkan berat badan pada tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Metformin dapat meningkatkan berat badan dengan cepat karena afinitasnya lebih tinggi daripada polifenol dekok *Sargassum* sp.

#### **4.4. Glukosa Darah**

Glukosa darah merupakan jumlah atau banyaknya kadar glukosa yang berada dalam darah. Glukosa yang dialirkan melalui darah adalah sumber utama energi untuk

sel-sel tubuh. Analisis glukosa darah berfungsi untuk mengukur kadar gula dalam darah yang disebut glukosa darah. Diagnosa penyandang diabetes melitus dapat dilihat melalui kadar glukosa dalam darahnya, yaitu kadar glukosa darah saat puasa  $\geq 126$  mg/dL dan kadar glukosa darah dalam keadaan selama 2 jam tidak puasa atau postprandial  $\geq 200$  mg/dL (Setiawan dan Suhartono, 2005). Analisis glukosa darah bertujuan untuk mengetahui perbedaan jumlah glukosa darah pada setiap perlakuan tikus yang berbeda.

Data pengamatan dan analisis data kadar glukosa darah tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp dapat dilihat pada Lampiran 11. Hasil analisis data menunjukkan bahwa kadar glukosa darah antar perlakuan berbeda nyata ( $P < 0,05$ ). Kadar glukosa darah tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 18.



**Gambar 18.** Glukosa darah tikus pada berbagai perlakuan

Gambar 18 menunjukkan kadar glukosa darah tikus normal (A) sama dengan tikus normal + dekok frekuensi 1x (B). Hal ini menunjukkan bahwa kadar glukosa pada

tikus A dan B tidak berbeda, sehingga tidak memberikan pengaruh. Hal ini dikarenakan pemberian polifenol dekok *Sargassum* sp dalam kondisi normal tidak mengganggu homeostatis dalam metabolisme. Menurut Prabawati (2012), pentingnya GLUT-4 dalam homeostasis glukosa ditunjukkan melalui penelitian pada tikus di mana satu alel dari GLUT-4 gen diganggu. Tikus-tikus ini mengalami pengurangan 50 persen konsentrasi GLUT-4 pada otot rangka, jantung, dan sel lemak, dan mereka mengalami resistensi insulin berat, diabetes berkembang pada setidaknya setengah tikus jantan. Pemberian dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 1x tidak mempengaruhi kadar glukosa darah pada tikus normal. Hal ini dikarenakan afinitas polifenol yang rendah dan hanya memberikan respon yang kecil bagi tubuh.

Gambar 18 menunjukkan kadar glukosa darah tikus normal (A) lebih rendah daripada tikus DM (C). Hal ini menunjukkan bahwa tikus kontrol positif mengalami hiperglikemia. Hal serupa dikatakan oleh Szkudelski (2001), bahwa kadar glukosa tikus diabetes melitus yang diinduksi dengan STZ lebih tinggi dibandingkan tikus normal. Hal ini menyebabkan sel tidak dapat menyerap glukosa. Pada kondisi sel kekurangan glukosa, tubuh akan melakukan sekresi hormon glukagon yang mendorong pembentukan glukosa oleh hati yang mengakibatkan terjadinya kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia menyebabkan glukosa yang masuk ke dalam tubuh tertumpuk dalam darah (Purnamasari *et al*, 2014). Menurut penelitian Firdaus (2011), glukosa pada tikus normal selama penelitian tetap normal, sedangkan glukosa darah tikus DM mengalami peningkatan yaitu diatas 200 mg/dL.

Gambar 18 menunjukkan kadar glukosa darah tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + Metformin (D). Hal ini menunjukkan bahwa metformin memiliki efektivitas lebih tinggi sebagai agen antihiperglikemik daripada dekok *Sargassum* sp. Menurut Yang (2017), metformin dapat menghambat glukoneogenesis dan menekan

produksi glukosa hepatic dengan meningkatkan sensitivitas insulin. Menurut Prameswari dan Simon (2014), mekanisme metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah meliputi stimulasi glikolisis langsung pada jaringan perifer dengan peningkatan pengeluaran glukosa dari darah, mengurangi glukoneogenesis hati, memperlambat absorpsi glukosa dari darah, pengurangan kadar glukagon dalam plasma dan meningkatkan pengikatan insulin pada reseptor insulin. Mekanisme kerja metformin dalam menurunkan kadar glukosa darah tidak bergantung atas adanya sel  $\beta$  pankreas yang berfungsi. Metformin yang diberikan sebanyak 63 mg/kg BB mampu menurunkan kadar glukosa darah yang tinggi dalam darah. Tetapi penurunan kadar glukosa darah tikus dengan pemberian metformin ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan bioavailabilitas metformin jika bercampur makanan akan menurun rata-rata 40% lebih rendah dari konsentrasi puncak ( $C_{max}$ ), selain itu Area Under the Curve (AUC) metformin jika bercampur makanan menjadi 25% lebih rendah, Akibatnya membutuhkan waktu 35 menit lebih lama dalam mencapai  $C_{max}$  (Anonymus, 2016).

Gambar 18 menunjukkan kadar glukosa darah tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hal ini menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah seiring peningkatan frekuensi dekok *Sargassum* sp. Sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya menurut Ridwan *et al.* (2012), bahwa kadar glukosa darah kontrol positif dengan pemberian florotanin semakin menurun seiring peningkatan frekuensi florotanin yang diberikan. Menurut Shofia (2013), florotanin mampu menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan induksi pada sel  $\beta$  pankreas untuk mensintesis insulin. Dosis ekstrak sebesar 600 mg/kg bb lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki jaringan pankreas jika

dibandingkan dengan dosis 300 mg/kg bb (Prameswari dan Simon, 2012). Konsumsi polifenol frekuensi pemberian 3 kali sehari lebih menurunkan kadar glukosa dibandingkan dengan pemberian 1 kali sehari (Cardona *et al.*, 2013). Pemberian dekok *Sargassum* sp sebanyak 3x paling efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus DM. Tetapi penurunan kadar glukosa darah tikus dengan pemberian dekok *Sargassum* sp ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan sifat polifenol yang larut dalam air membuat afinitasnya sangat lemah sehingga hanya 1-2% yang terabsorpsi dan berikatan dengan sel target sedangkan 90-95% terbuang menuju ekskresi *Faecal* (Yoona *et al.*, 2016)

Gambar 18 menunjukkan kadar glukosa darah tikus DM + Metformin (D) lebih rendah daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hal ini dikarenakan bioavailabilitas metformin lebih tinggi dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp, sehingga pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus DM. Metformin memiliki bioavailabilitas oral absolut 40% sampai 60%, dan penyerapan gastrointestinal selesai dalam waktu 6 jam setelah menelan (Scheen, 1996). Pemberian fenol frekuensi 1 kali dengan dosis 400 mL dapat memberikan efek penurunan glukosa selama 2-6 jam. Oleh sebab itu perlu adanya pemberian frekuensi yang berulang untuk memberikan efek hipoglikemik yang lama (Li *et al.*, 2014). Hanya sebesar 5-10% dari total asupan polifenol yang dapat memberikan respon bagi tubuh. Hal ini dikarenakan afinitas polifenol yang rendah sebagai interaksi agonis dalam tubuh (Cardona, *et al.*, 2013). Kadar glukosa darah yang normal pada pagi hari setelah malam sebelumnya berpuasa adalah 70-110 mg/dL darah. Kadar glukosa darah biasanya kurang dari 120-140 mg/dL pada 2 jam setelah makan atau minum cairan yang mengandung glukosa maupun karbohidrat

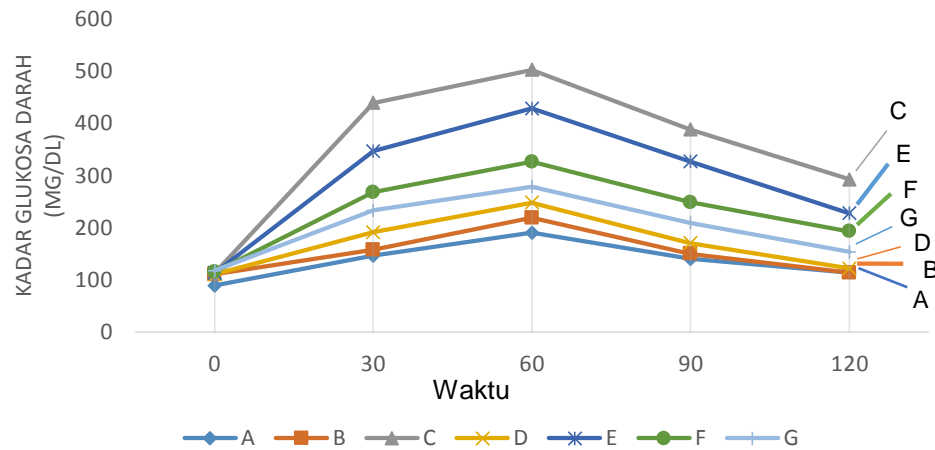
lainnya (Price, 2005). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan kadar glukosa darah pada tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Metformin dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan cepat karena afinitasnya lebih tinggi daripada polifenol dekok *Sargassum* sp.

#### **4.5. Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)**

Tes Toleransi Glukosa Oral adalah suatu tes atau metode pemeriksaan untuk mendiagnosis pra diabetes dan diabetes. TTGO berfungsi untuk mengukur kemampuan glukosa yang berfungsi sebagai sumber energi utama bagi tubuh. Tes ini merupakan cara untuk mengevaluasi suatu penyakit yang menyebabkan kadar glukosa dalam darah tinggi.

Data pengamatan dan analisis data TTGO tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp dapat dilihat pada Lampiran 12. Hasil analisis data menunjukkan bahwa kadar glukosa darah tikus antar perlakuan pada akhir penelitian berbeda nyata ( $P < 0,05$ ). Hasil data pengamatan TTGO yang didapatkan kemudian akan dihitung *Area Under Curve*-nya (AUC) dengan menggunakan rumus *trapezium*. Hasil uji toleransi glukosa oral dapat dilihat pada

Gambar 19 dan hasil  $AUC_{\text{glukosa}}$  dapat dilihat pada Gambar 20.



**Gambar 19.** Kadar toleransi glukosa oral

Gambar 19 menunjukkan bahwa pada semua perlakuan terjadi peningkatan kadar glukosa darah setelah metabolisme basal hingga mencapai kadar glukosa darah tertinggi yaitu pada menit ke 60. Tikus yang diinduksi dengan sukrosa dapat menyebabkan hiperglikemia dengan kenaikan kadar glukosa darah >50%. Hal tersebut disebabkan oleh penyerapan glukosa yang dikonsumsi berlebih oleh tubuh sehingga masuk ke dalam darah (Kanon et al., 2012). Konsumsi glukosa berlebih menyebabkan sel  $\beta$  tidak dapat bekerja optimal menghasilkan hormon insulin sebagai reseptor dari tingginya kadar glukosa darah tikus (Kondo et al., 2013). Setelah itu kadar glukosa darah mengalami penurunan pada menit ke-90 dan ke-120. Hal ini diduga terjadi karena kenaikan kadar glukosa darah tikus ditahan dengan adanya pengaruh dari pemberian dekok *Sargassum* sp dan metformin.

Gambar 19 menunjukkan bahwa laju penurunan kadar glukosa darah tikus normal (A) sama dengan tikus normal + dekok frekuensi 1x (B). Terlihat bahwa kadar glukosa darah keduanya terus naik dan mencapai kadar tertinggi pada menit ke-60 kemudian mengalami penurunan pada menit ke-90 hingga ke-120 dan berakhir pada titik kadar glukosa yang sama yaitu di bawah 105 mg/dL. Kadar glukosa tersebut

tergolong normal bagi tikus. Hal ini sesuai dengan penelitian Taguchi (1985), bahwa kadar glukosa darah normal tikus putih dengan jenis kelamin jantan adalah <105 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan B tidak memberikan pengaruh hiperglikemik ataupun hipoglikemik pada tikus normal dan berperan menjaga stabilitas kadar glukosa darah. Menurut Lee and Jeon (2013), dieckol mampu memperbaiki homeostatis glukosa dengan meningkatkan translokasi GLUT 4.

Gambar 19 menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah tikus DM (C) lebih rendah dibandingkan dengan tikus normal (A). Terlihat bahwa kadar glukosa darah keduanya terus naik dan mencapai kadar tertinggi pada menit ke-60 kemudian mengalami penurunan hingga menit ke-120 dengan berakhir pada titik kadar glukosa darah yang berbeda. Perlakuan C berakhir pada kadar glukosa diatas 200 mg/dL, sedangkan perlakuan A dibawah 200 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa perlakuan C mengalami hiperglikemia. Menurut Kondo et al. (2013), hiperglikemia atau peningkatan glukosa darah pada tikus coba terjadi apabila menunjukkan kadar glukosa darah melebihi kadar normal (105 mg/dL) setelah induksi dengan sukrosa.

Gambar 19 menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah tikus DM (C) lebih rendah dibandingkan dengan tikus DM + Metformin (D). Terlihat bahwa kadar glukosa darah keduanya terus naik dan mencapai kadar tertinggi pada menit ke-60 kemudian mengalami penurunan pada menit ke-90 hingga ke-120 dengan berakhir pada titik kadar glukosa darah yang berbeda. Perlakuan C berakhir pada kadar glukosa diatas 200 mg/dL, sedangkan perlakuan D dibawah 200 mg/dL. Hal ini menunjukkan bahwa metformin dapat mempengaruhi penurunan kadar glukosa darah pada tikus coba. Pemberian metformin dengan dosis 20 mg/kg/hari atau setara 250 mg/kg/hari secara oral merupakan dosis optimal bagi tikus diabetes melitus dengan menghasilkan translokasi GLUT 4 sehingga dapat meningkatkan transport glukosa

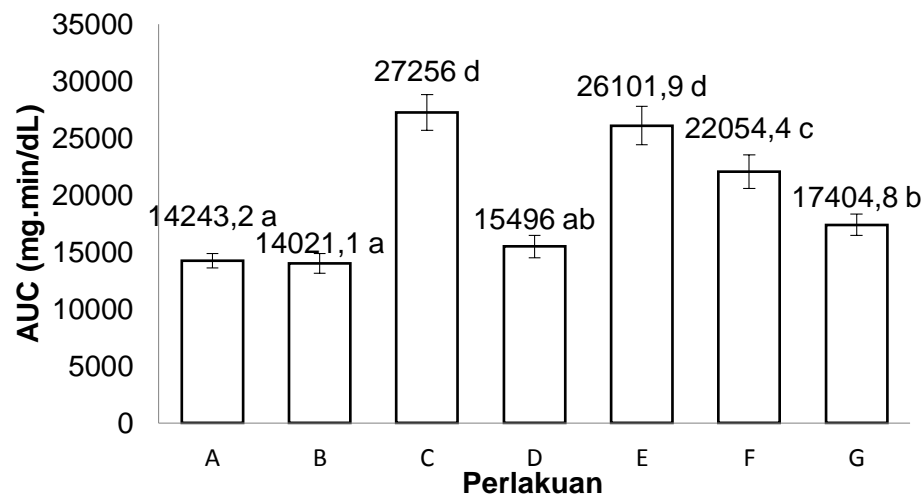


pada hati. Sedangkan kemampuan dekok *Sargassum* sp dalam menurunkan glukosa darah diduga karena senyawa bioaktif yang terkandung di dalamnya (Foretz et al., 2014).

Gambar 19 menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah tikus DM (C) lebih rendah dibandingkan dengan tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Terlihat bahwa kadar glukosa darah keduanya terus naik dan mencapai kadar tertinggi pada menit ke-60 kemudian mengalami penurunan pada menit ke-90 hingga ke-120 dengan berakhir pada titik kadar glukosa darah yang berbeda. Perlakuan C berakhir pada kadar glukosa diatas 200 mg/dL. Penurunan hampir mencapai kadar glukosa darah normal pada perlakuan G dan F. Sedangkan perlakuan E masih menunjukkan penurunan kadar glukosa yang jauh diatas normal. Hal ini menunjukkan bahwa frekuensi pemberian dekok mempengaruhi kemampuan maksimal penurunan kadar glukosa darah. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Ridwan et al. (2012), bahwa kadar glukosa darah kontrol positif dengan pemberian florotanin semakin menurun seiring dengan peningkatan florotanin yang diberikan.

Gambar 19 menunjukkan bahwa tikus DM + Metformin (D) mengalami penurunan kadar glukosa darah lebih cepat dibandingkan dengan tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Penurunan hampir mencapai kadar glukosa darah normal, disusul dengan perlakuan G dan F. Sedangkan perlakuan E masih menunjukkan penurunan kadar glukosa yang jauh diatas normal. Hal ini menunjukkan bahwa frekuensi pemberian dekok mempengaruhi kemampuan maksimal penurunan kadar glukosa darah. Hal tersebut diduga karena pengaruh aktivitas bioaktif yang terkandung dalam dekok *Sargassum* sp, sehingga semakin banyak bioaktif yang diterima oleh tubuh melalui

dosis yang diberikan maka semakin efektif aktivitas penurunan kadar glukosa darah pada tikus coba. Hal ini menunjukkan bahwa polifenol yang terkandung dalam dekok *Sargassum* sp merupakan agonis karena mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus DM tipe 2 seiring dengan peningkatan frekuensi pemberian dekok *Sargassum* sp. Menurut Sakeh (2012), senyawa flavonoid merupakan salah satu senyawa antioksidan yang dapat berperan mengembalikan sensitivitas insulin. Kondisi tersebut menyebabkan penurunan kadar glukosa darah pada tikus.



**Gambar 20.** Grafik  $AUC_{glucose}$

Gambar 20 menunjukkan bahwa laju penurunan kadar glukosa darah tikus normal (A) sama dengan tikus normal + dekok frekuensi 1x (B). Hasil luas  $AUC_{glu}$  perlakuan A tidak berbeda dengan luas  $AUC_{glu}$  perlakuan B. Namun Luas  $AUC_{glu}$  namun  $B < A$  dengan perlakuan A dianggap 1 sehingga perlakuan B sebesar 0,9. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Bowe *et al.* (2014), luas  $AUC_{glu}$  pada tikus normal sekitar 18.018,02 mg.min/dL. Hal ini menunjukkan pemberian dekokta *Sargassum* sp. frekuensi 1 kali tidak berpengaruh terhadap  $AUC_{glu}$  tikus normal. Menurut Lee and Jeon (2013), dieckol mampu memperbaiki homeostatis glukosa dengan meningkatkan translokasi GLUT 4. Menurut Ayala *et al.* (2010), pada tikus normal glukosa yang di *induce* akan langsung dimetabolisme dengan peningkatan level insulin melalui sensitivitas insulin sejak perlakuan puasa.

Gambar 20 menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah tikus DM (C) lebih rendah dibandingkan dengan tikus normal (A). Hasil luas  $AUC_{glu}$  perlakuan C lebih besar 2,3 dibandingkan dengan perlakuan A. Menurut Andrikopoulos *et al.* (2008), tikus yang mengalami obesitas memiliki luas  $AUC_{glu}$  yang lebih besar dibandingkan kondisi normal. Hal ini menunjukkan perlakuan tikus DM yang tidak

diobati akan kesulitan menyerap kadar glukosa dalam darah. Menurut Ayala *et al.* (2010), obesitas pada tikus kontrol positif dapat mengakibatkan resistensi insulin sehingga nilai TTGO tikus tersebut akan semakin besar seiring dengan bertambahnya glukosa. Menurut Kondo *et al.* (2013), hiperglikemia atau peningkatan glukosa darah pada tikus coba terjadi apabila menunjukkan kadar glukosa darah melebihi kadar normal (105 mg/dL) setelah induksi dengan sukrosa.

Gambar 20 menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah tikus DM (C) lebih rendah dibandingkan dengan tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hasil luas  $AUC_{glu}$  perlakuan E, F dan G lebih rendah dibandingkan dengan perlakuan C. Luas  $AUC_{glu}$  perlakuan E sebesar 2, perlakuan F sebesar 1,8 dan perlakuan G sebesar 1,3 sedangkan  $AUC_{glu}$  perlakuan C adalah sebesar 2,3. Menurut Ortsater *et al.* (2012), tikus DM yang diberi polifenol mampu menurunkan  $AUC_{glu}$  melebihi tikus DM yang tidak diobati. Hal ini menunjukkan bahwa dekokta *Sargassum* sp mampu meningkatkan sensitivitas insulin dan toleransi glukosa darah. Menurut Kim *et al.*, (2007), polifenol mampu meningkatkan translokasi GLUT 4 dengan memfosforilasi enzim kinase dalam sel. Menurut Mawarti *et al.* (2012), polifenol mampu meningkatkan autofosforilasi tirosin untuk meningkatkan sensitivitas insulin. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Ridwan *et al.* (2012), bahwa kadar glukosa darah kontrol positif dengan pemberian florotanin semakin menurun seiring dengan peningkatan florotanin yang diberikan.

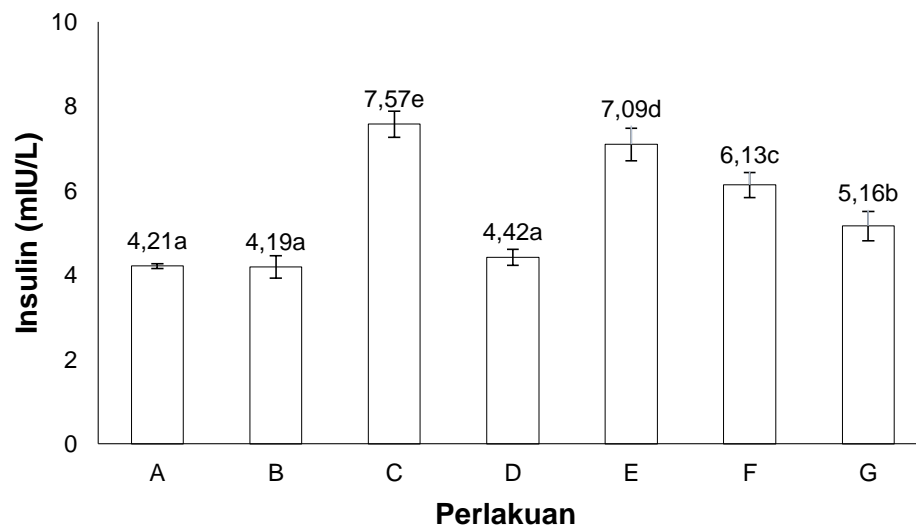
Gambar 20 menunjukkan bahwa tikus DM + Metformin (D) mengalami penurunan kadar glukosa darah lebih cepat dibandingkan dengan tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hasil luas  $AUC_{glu}$  pada perlakuan D lebih rendah dibandingkan dengan luas

AUC<sub>glu</sub> pada perlakuan E, F dan G. luas AUC<sub>glu</sub> pada perlakuan D adalah sebesar 1,1. Sedangkan pada perlakuan E sebesar 2, perlakuan F sebesar 1,58 dan perlakuan G sebesar 1,3. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kannappan dan Anuradha (2009), tikus DM yang diberi metformin memiliki AUC<sub>glu</sub> lebih kecil dibandingkan dengan AUC<sub>glu</sub> tikus DM yang diberi polifenol. Hal ini menunjukkan tikus perlakuan metformin memiliki *long interaction potential* dibandingkan dengan dekokta *Sargassum* sp dalam mentoleransi glukosa. Menurut (Sherbet, 2017) metformin bekerja persis seperti insulin menghambat reseptor EGFR yang kemudian akan mentranslokasi GLUT 4 untuk meng-*uptake* glukosa darah. Menurut Krishnamoorthy dan Anuradha (2017), ikatan metformin dengan reseptor memiliki nilai afinitas yang tinggi sehingga mengalami *long acting agonist*. Sedangkan pada perlakuan dekokta *Sargassum* sp toleransi glukosa akan semakin tinggi seiring dengan penambahan frekuensi. Hal ini menunjukkan dekokta *Sargassum* sp. memiliki efek *low interaction potential* terhadap reseptornya. Menurut Manach *et al.* (2004), polifenol adalah senyawa polar yang mudah larut dalam darah. Hal ini mengakibatkan respon yang tidak terlalu lama antara polifenol dengan reseptornya. Menurut Cardona, *et al.* (2013) hanya sebesar 5-10% dari total asupan polifenol yang memberikan respon bagi tubuh. Hal ini juga bisa diakibatkan karena nilai afinitas yang rendah. Menurut Nath, *et al.* (2017) ikatan polifenol dengan reseptornya adalah ikatan hidrogen yang memiliki nilai afinitas sebesar -10 kJ/mol. Sehingga frekuensi pemberian dekokta *Sargassum* sp yang semakin banyak akan meningkatkan *action agonist*-nya dalam mentoleransi glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin. Menurut Sakeh (2012), senyawa flavonoid merupakan salah satu senyawa antioksidan yang dapat berperan mengembalikan sensitivitas insulin. Kondisi tersebut menyebabkan penurunan kadar glukosa darah pada tikus.

#### 4.6. Insulin

Insulin adalah hormon alami yang diproduksi oleh pankreas yang berfungsi mengubah glukosa menjadi energi dan untuk disebarkan ke seluruh tubuh. Insulin juga membantu tubuh menyimpan energi tersebut. Insulin merupakan bagian penting dari sistem metabolisme tubuh. Analisis insulin bertujuan untuk mengetahui perbedaan jumlah insulin pada setiap perlakuan tikus yang berbeda.

Data pengamatan dan analisis data kadar insulin tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp dapat dilihat pada Lampiran 13. Hasil analisis data menunjukkan bahwa kadar insulin tikus antar perlakuan berbeda nyata ( $P < 0,05$ ). Kadar insulin tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 21.



**Gambar 21.** Kadar insulin tikus pada berbagai perlakuan

Gambar 21 menunjukkan kadar insulin tikus normal (A) tidak berbeda dengan tikus normal + dekok frekuensi 1x (B). Hal ini dikarenakan tikus B dalam kondisi normal, sehingga kadar insulin hanya sedikit mengalami penurunan akibat pemberian

dekok *Sargassum* sp. Pada kondisi normal, sel-sel tubuh menangkap insulin pada suatu reseptor glikoprotein spesifik yang terdapat pada membran sel (Suriani, 2012). Insulin bekerja melalui memperantarai uptake glukosa seluler, regulasi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, serta mendorong pemisahan dan pertumbuhan sel melalui efek mitogenik pada insulin (Wilcox, 2005). Hanya sebesar 5-10% dari total asupan polifenol yang dapat memberikan respon bagi tubuh (Cardona *et al.*, 2013). Pemberian dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 1x tidak mempengaruhi kadar insulin pada tikus normal. Hal ini dikarenakan afinitas polifenol yang rendah dan hanya memberikan respon yang kecil bagi tubuh.

Gambar 21 menunjukkan kadar insulin tikus normal (A) lebih rendah daripada tikus DM (C). Hal ini dikarenakan pada tikus C mengalami resistensi insulin sehingga konsentrasi insulin dalam tubuh sangat tinggi akan tetapi tubuh tidak memberikan respon yang semestinya terhadap kerja insulin. Daerah utama terjadinya resistensi insulin adalah pada post reseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan post reseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi (Merentek, 2006). Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa (American Diabetes Association, 2010) .

Gambar 21 menunjukkan kadar insulin tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + Metformin (D). Hal ini menunjukkan pemberian metformin lebih efektif dalam menormalkan kadar insulin pada tikus DM. Menurut Yang (2017), Metformin dapat menghambat glukoneogenesis dan menekan produksi glukosa hepatic dengan

meningkatkan sensitivitas insulin. Sebagian sensitizer insulin, metformin bekerja terutama pada jaringan yang ditargetkan dengan insulin seperti hati, otot dan adiposa. Metformin memperbaiki hiperglikemia dengan memperbaiki sensitivitas perifer terhadap insulin, mengurangi gastrointestinal penyerapan glukosa dan produksi glukosa hepatic (Wang *et al.*, 2014). Metformin yang diberikan sebanyak 63 mg/kg BB mampu menurunkan kadar insulin yang tinggi dalam darah. Tetapi penurunan kadar insulin tikus dengan pemberian metformin ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan bioavailabilitas metformin jika bercampur makanan akan menurun rata-rata 40% lebih rendah dari konsentrasi puncak (Cmax), selain itu Area Under the Curve (AUC) metformin jika bercampur makanan menjadi 25% lebih rendah, Akibatnya membutuhkan waktu 35 menit lebih lama dalam mencapai Cmax (Anonymus, 2016).

Gambar 21 menunjukkan kadar insulin tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif pada dekok *Sargassum* sp dapat memperbaiki sensitivitas dan sekresi insulin. Menurut Lee *et al.* (2012), polifenol florotanin jenis *octaphlorotanin* (OPA) dan *dieckol* mampu meningkatkan sensitivitas insulin. Pemberian dekok *Sargassum* sp sebanyak 3x paling efektif dalam menurunkan kadar insulin pada tikus DM. Tetapi penurunan kadar insulin tikus dengan pemberian dekok *Sargassum* sp ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan sifat polifenol yang larut dalam air membuat afinitasnya sangat lemah sehingga hanya 1-2% yang terabsorpsi dan berikatan dengan sel target sedangkan 90-95% terbuang menuju ekskresi *Faecal* (Yoona *et al.*, 2016)

Gambar 21 menunjukkan kadar insulin tikus DM + Metformin (D) lebih rendah daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan



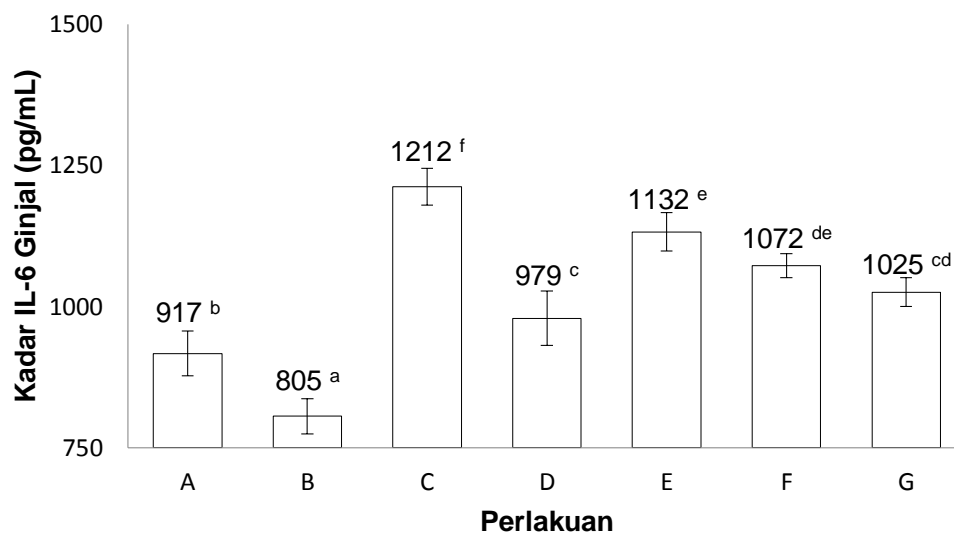
tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hal ini disebabkan karena pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan kadar insulin pada tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Metformin per oral hanya sekitar 70% diabsorpsi oleh usus melalui proses difusi (Bouchoucha *et al.*, 2011). Sedangkan pada polifenol hanya sebanyak 0,08 mmol/L yang terserap hanya dapat memberikan respon peningkatan 44-70% sekresi insulin di sel pankreas (Hii and Howell, 1985). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan kadar insulin pada tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Metformin dapat menurunkan kadar insulin dengan cepat karena afinitasnya lebih tinggi daripada polifenol dekok *Sargassum* sp.

#### **4.7. Kadar *Interleukin-6* (IL-6)**

##### **4.7.1. Kadar IL-6 Pada Ginjal**

Ginjal merupakan organ yang berfungsi menyaring kotoran dari darah dan membuangnya bersama dengan air dalam bentuk urin. Ketika organ ginjal mengalami gangguan maka sisa-sisa metabolisme tubuh dan cairan berlebih bisa tertimbun di dalam tubuh. IL-6 merupakan sitokin inflamasi yang berperan penting dalam terjadinya proses inflamasi. Tingginya kadar IL-6 pada penderita diabetes disebabkan oleh glukosa darah yang tinggi didalam tubuh yang cenderung menimbulkan stres oksidatif yang dapat memicu auto oksidasi glukosa sehingga terbentuk ROS (Reactive Oxygen Spesies). Oksigen radikal ini akan merusak DNA inti sehingga proses glikolisis terganggu. Pengukuran kadar *Interleukin 6* (IL-6) untuk mengetahui kemampuan polifenol dekok *Sargassum* sp dalam menurunkan kadar IL-6 pada tikus DM tipe 2.

Data pengamatan dan analisis data kadar IL-6 ginjal tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp dapat dilihat pada Lampiran 14. Hasil analisis data menunjukkan bahwa kadar IL-6 pada ginjal tikus antar perlakuan berbeda nyata ( $P < 0,05$ ). Ekspresi IL-6 tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 22.



**Gambar 22.** Kadar IL-6 organ ginjal pada berbagai perlakuan

Gambar 22 menunjukkan kadar IL-6 ginjal pada tikus normal (A) lebih tinggi daripada tikus normal + dekok frekuensi 1x (B). Hal tersebut menunjukkan bahwa pada ginjal tikus normal yang diberi dekok *Sargassum* sp mengalami penurunan. Menurut Yasa *et al.* (2004), semakin tinggi kadar glukosa darah semakin tinggi pula kadar IL-6 dalam plasma. Kadar IL-6 akan menurun setelah normalisasi glukosa plasma. Hal ini dimungkinkan karena florotanin yang terkandung dalam *Sargassum* sp mampu meningkatkan ransangan pada reseptor sel  $\beta$  pankreas untuk mensekresikan insulin, sehingga mampu menurunkan kadar IL-6 pada ginjal tikus normal. Menurut Shofia *et al.* (2013) polifenol mampu bertindak sebagai *scavenger*

(penangkap) radikal bebas dengan menyumbangkan atom hidroksilnya kepada radikal bebas. Radikal bebas adalah atom atau molekul yang mengandung satu atau lebih elektron tidak berpasangan (Buettner, 2009). Untuk menjadi stabil, radikal memerlukan elektron dari molekul donor ke molekul radikal agar radikal tersebut menjadi stabil.

Gambar 22 menunjukkan kadar IL-6 ginjal tikus normal (A) lebih rendah daripada tikus DM (C). Hal ini menunjukkan bahwa tikus DM (C) mengalami inflamasi dimana kondisi ini menyebabkan tingginya stress oksidatif karena terjadi produksi radikal bebas (ROS) yang berlebihan dan tidak diimbangi dengan pertahanan antioksidan dalam tubuh. Menurut Virgolici *et al.* (2008), peningkatan level inflamasi berhubungan dengan peningkatan stress oksidatif. Kondisi diabetes dapat meningkatkan senyawa inflamasi seperti IL-6. Menurut Ingaramo *et al.* (2013), umumnya DM tipe 1 dan 2 juga disebut sebagai proses inflamasi, hal ini ditandai dengan peningkatan *Interleukin* (IL) IL-6 dalam darah penderita DM. Pada kondisi DM glomerulus pada ginjal mengalami degenerasi yang sudah mengarah nekrosis (Mardiastuti, 2002). Glomerulus mengalami perbaikan dengan tidak terdapatnya endapan amiloid serta kapiler tampak lebih jelas terlihat (Kusumajayanty, 2007).

Gambar 22 menunjukkan kadar IL-6 ginjal tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + Metformin (D). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian metformin pada tikus dapat menurunkan ekspresi IL-6 pada ginjal tikus DM. Menurut Menurut Musi (2006), metformin mengaktivasi enzim Adenosin Monofosfat Protein Kinase (AMPK) yang akan meningkatkan kadar adiponektin, disamping itu aktivasi AMPK akan menurunkan kadar *Interleukin* (IL) 6 dan selanjutnya secara tidak langsung akan meningkatkan produksi dan sekresi adiponektin, sehingga kedua mekanisme diatas pada gilirannya akan memperbaiki resistensi insulin, mencegah konversi prediabetes

menjadi diabeters tipe 2 dan memperbaiki kerja ginjal. Metformin yang diberikan sebanyak 63 mg/kg BB mampu menurunkan kadar IL-6 pada ginjal tikus DM. Tetapi penurunan kadar IL-6 dengan pemberian metformin ini belum normal atau masih mendekati normal. Menurut Ndraha (2014), metformin mempunyai efek protektif terhadap komplikasi makrovaskular.

Gambar 22 menunjukkan kadar IL-6 ginjal tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hal ini menunjukkan bahwa polifenol dapat menghambat peningkatan IL-6 berkaitan dengan potensinya sebagai antioksidan dan dengan naiknya frekuensi pemberian ekstrak *Sargassum* sp maka kadar IL-6 semakin rendah. Penurunan IL-6 disebabkan oleh senyawa polifenol (florotanin) yang mampu bereaksi dengan radikal bebas (R) membentuk fenoksil florotanin (FrO). Radikal fenoksil florotanin tersebut dapat diserang kembali oleh radikal sehingga membentuk radikal fenoksil yang kedua, karena radikal fenoksil florotanin memiliki ikatan rangkap terkonjugasi (sistem aromatik) menyebabkan radikal fenoksil florotanin dapat melakukan delokalisasi elektron untuk menstabilkan strukturnya sehingga produk tidak reaktif dapat terbentuk dan menetralkan efek radikal bebas (Aulanni'am *et al.*, 2011). Menurut Sudewo (2010), mekanisme ekstrak sirih merah dalam menurunkan kadar IL-6 pada ginjal disebabkan kemampuan antioksidan dari senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam sirih merah. Senyawa metabolit sekunder sirih merah yang memiliki kandungan antioksidan yaitu flavonoid, tanin, saponin, dan terpenoid. Parameter bioavailabilitas polifenol meningkat secara linear dengan dosis. beberapa orang mungkin memiliki kadar metabolisme enzim atau transporter yang berbeda, sehingga penyerapan polifenol lebih efisien. Polifenol yang paling banyak diserap pada manusia adalah isoflavon dan asam gallic, diikuti oleh katekin, flavanon,

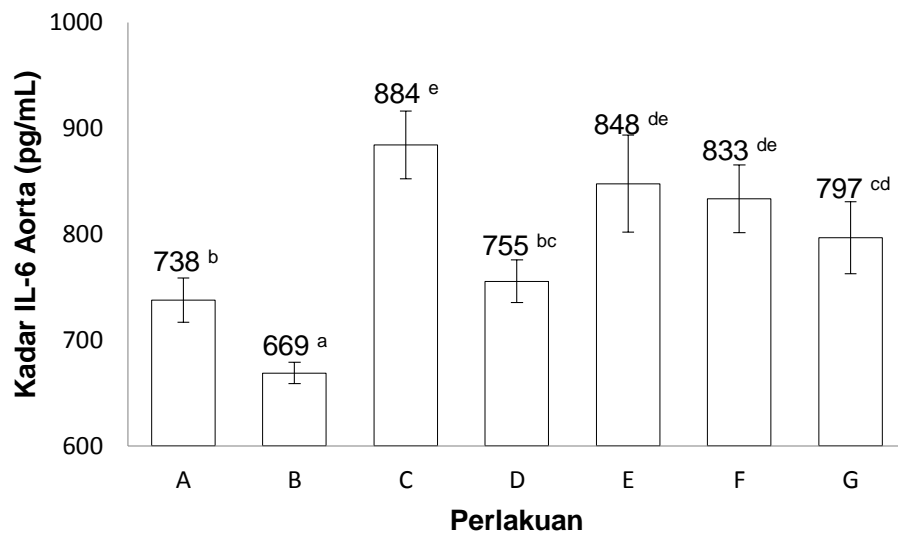
dan quercetin glucosides, dengan kinetika yang berbeda. (Manach *et al.*, 2005). Pemberian dekok *Sargassum* sp sebanyak 3x paling efektif dalam menurunkan kadar IL-6 pada ginjal tikus DM. Tetapi penurunan kadar IL-6 pada ginjal tikus dengan pemberian dekok *Sargassum* sp ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan sifat polifenol yang larut dalam air membuat afinitasnya sangat lemah sehingga hanya 1-2% yang terabsorpsi dan berikatan dengan sel target sedangkan 90-95% terbuang menuju ekskresi *Faecal* (Yoona *et al.*, 2016).

Gambar 22 menunjukkan kadar IL-6 ginjal tikus DM + Metformin (D) lebih rendah daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hal ini disebabkan karena pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan kadar IL-6 pada ginjal tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Tingginya kadar IL-6 berbanding lurus dengan kadar glukosa darah. Glukosa darah yang terkendali akan berpengaruh pada penurunan IL-6 sehingga kejadian komplikasi nefropati diabetik dapat diturunkan. Metformin mengalami ekskresi ginjal dan memiliki waktu paruh eliminasi plasma rata-rata setelah pemberian oral antara 4,0 dan 8,7 jam (Scheen, 1996). Sedangkan lama waktu interaksi agonis polifenol dengan reseptornya adalah sekitar 2-6 jam. Oleh sebab itu perlu adanya pemberian frekuensi yang berulang untuk memberikan efek hipoglikemik yang lama (Li *et al.*, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan kadar IL-6 pada ginjal tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Metformin dapat menurunkan kadar IL-6 pada ginjal tikus DM dengan cepat karena afinitasnya lebih tinggi daripada polifenol dekok *Sargassum* sp.

#### 4.7.2. Kadar IL-6 Pada Aorta

Aorta adalah arteri paling besar dalam tubuh, yaitu pembuluh yang mengalirkan dan menyuplai darah dari area jantung. Sakit pada aorta dapat menyebabkan penyempitan atau lebih sering pelebaran arteri abnormal. IL-6 merupakan sitokin inflamasi yang berperan penting dalam terjadinya proses inflamasi. Tingginya kadar IL-6 pada penderita diabetes disebabkan oleh glukosa darah yang tinggi didalam tubuh yang cenderung menimbulkan stres oksidatif yang dapat memicu auto oksidasi glukosa sehingga terbentuk ROS (Reactive Oxygen Species). Oksigen radikal ini akan merusak DNA inti sehingga proses glikolisis terganggu. Pengukuran kadar *Interleukin 6* (IL-6) untuk mengetahui kemampuan polifenol dekok *Sargassum* sp. dalam menurunkan kadar IL-6 pada tikus DM tipe 2

Data pengamatan dan analisis data ekspresi IL-6 aorta tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp dapat dilihat pada Lampiran 14. Hasil analisis data menunjukkan bahwa kadar IL-6 pada aorta tikus antar perlakuan berbeda nyata ( $P < 0,05$ ). Ekspresi IL-6 tikus normal dan tikus diabetes melitus yang diberi ekstrak *Sargassum* sp pada akhir masa penelitian dapat dilihat pada Gambar 23.



**Gambar 23.** Kadar IL-6 organ aorta pada berbagai perlakuan

Gambar 23 menunjukkan kadar IL-6 aorta tikus normal (A) lebih tinggi daripada tikus normal + dekok frekuensi 1x (B). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dekok *Sargassum* sp pada kondisi normal tidak menyebabkan inflamasi. Kandungan polifenol pada dekok *Sargassum* sp memiliki sifat anti inflamasi yang berfungsi untuk menjaga sistem kekebalan tubuh melawan infeksi peradangan. Menurut Firdaus *et al.* (2011), pencegahan disfungsi sel endotelium pada diabetes dapat dilakukan dengan mengonsumsi antioksidan seperti vitamin C, E, dan polifenol. Antioksidan ini dapat mencegah disfungsi sel endotelium karena berkemampuan menurunkan radikal bebas dalam tubuh. Florotanin adalah polifenol yang terkandung dalam rumput laut cokelat.

Gambar 23 menunjukkan kadar IL-6 aorta tikus normal (A) lebih rendah daripada tikus DM (C). Hal tersebut menunjukkan bahwa pada aorta tikus DM mengalami kenaikan ekspresi IL-6. Menurut Firdaus *et al.* (2010), hasil penelitian menunjukkan bahwa tikus diabetes yang diperlakukan selama 90 hari mengalami disfungsi sel endothelium. Hal ini ditandai dengan rendahnya persentase relaksasi

dan pelepasan *endothelium derived relaxing factor* (EDRF) oleh sel endotelium. Menurut Ingaramo *et al.* (2013), umumnya DM tipe 1 dan 2 juga disebut sebagai proses inflamasi, hal ini ditandai dengan peningkatan *Interleukin* (IL) IL-6 dalam aorta penderita DM. Peningkatan produksi IL-6 pada tikus DM (C) diduga karena terganggunya organ pankreas sehingga menyebabkan resistensi insulin. Resistensi insulin pada DM tipe 2 disebabkan oleh gangguan pada post reseptor berupa pembentukan (sintesis) dan juga translokasi dari GLUT, suatu faktor yang penting bagi pemindahan glukosa dari darah ke dalam sel (Manaf, 2014). Kadar glukosa darah yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan pada sistem saraf (neuropati). Tingginya kadar glukosa darah akan melemahkan dan merusak dinding pembuluh darah kapiler yang mengakibatkan saraf tidak bisa mengirim atau menghantarkan pesan-pesan rangsangan impuls saraf, salah kirim atau terlambat kirim (Ndraha, 2014).

Gambar 23 menunjukkan kadar IL-6 aorta tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + Metformin (D). Hal tersebut menunjukkan bahwa pada aorta tikus dengan pemberian metformin lebih efektif dalam menurunkan ekspresi IL-6 daripada dengan pemberian dekok *Sargassum* sp. Metformin berperan sebagai neuroprotektif dalam memperbaiki fungsi saraf. Metformin juga dapat menurunkan kadar IL-6 akibat radikal bebas (Ito *et al.*, 2010). Pengobatan metformin secara signifikan meningkatkan enzim antioksidan dan mengurangi peroksidasi lipid pada tikus diabetes. Pemberian metformin pada tikus diabetes dapat menurunkan tekanan darah, dan mengembalikan fungsi endotel. Fungsi endotel yang dipulihkan bersamaan dengan efek langsung metformin pada cincin aorta dan penurunan stres oksidatif berkontribusi terhadap penurunan tekanan darah pada tikus diabetes (Saisho, 2015). Metformin terbukti menunjukkan sifat antioksidan secara *in vitro*, yang dapat berkontribusi untuk membatasi komplikasi vaskular diabetes yang merusak (Ouslimani *et al.*, 2005).



Metformin memiliki efek antiinflamasi pada sel endotel dan menghambat fosforilasi IKK $\alpha$  /  $\beta$  yang diturunkan TNF- $\alpha$ , degradasi I $\kappa$ B- $\alpha$  dan IL-6 (Huang *et al.*, 2009). metformin dapat mencegah gangguan hati dan aorta dengan mengatur jalur yang bergantung pada IL-6, dan jalur ini dapat membantu memperbaiki patogenesis disfungsi metabolik sitokin (Kim, 2012). Metformin yang diberikan sebanyak 63 mg/kg BB mampu menurunkan kadar IL-6 pada aorta tikus DM. Tetapi penurunan kadar IL-6 dengan pemberian metformin ini belum normal atau masih mendekati normal.

Gambar 23 menunjukkan kadar IL-6 aorta tikus DM (C) lebih tinggi daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hal tersebut menunjukkan bahwa pada aorta tikus dengan pemberian dekok *Sargassum* sp mengalami penurunan ekspresi IL-6. Menurut Firdaus (2010), polifenol dapat berperan memelihara fungsi sel endotelium hingga otot polos dapat berelaksasi. Hasil penelitian menunjukkan pemberian ekstrak *Sargassum* dapat memperbaiki fungsi sel endotel tikus diabetes yang ditandai dengan peningkatan relaksasi dan pelepasan EDRF dan menurunkan malondialdehid (MDA). Omoigui (2007) menyebutkan bahwa IL-6 dapat dihambat secara tidak langsung melalui pengaturan sintesa kolesterol endogen, dan isoflavon dapat menekan terbentuknya IL-6. Mengonsumsi polifenol dapat mengurangi radikal bebas dalam tubuh karena sifatnya sebagai antioksidan. Djunarko *et al.* (2016), antioksidan dapat berperan sebagai antiinflamasi dengan berbagai cara, yaitu: (1) menghambat produksi oksidan ( $O_2$ ) oleh neutrofil, monosit dan makrofag. Penghambatan produksi oksidan ( $O_2$ ) akan mengurangi pembentukan  $H_2O_2$  yang mengakibatkan produksi HOC1 dan juga OH ikut terhambat. (2) menghambat langsung oksidan reaktif seperti radikal hidroksil (OH) dan asam hipoklorid (HOC1) dengan dihambatnya oksidasi dari asam arakidonat dan penangkapan radikal bebas yang berperan, maka proses

pembentukan prostaglandin akan terhambat. Akibat terhambatnya prostaglandin, inflamasi pada jaringan menjadi berkurang. Pemberian dekok *Sargassum* sp sebanyak 3x paling efektif dalam menurunkan kadar IL-6 pada aorta tikus DM. Tetapi penurunan kadar IL-6 pada aorta tikus dengan pemberian dekok *Sargassum* sp ini belum normal atau masih mendekati normal. Hal ini dikarenakan sifat polifenol yang larut dalam air membuat afinitasnya sangat lemah sehingga hanya 1-2% yang terabsorpsi dan berikatan dengan sel target sedangkan 90-95% terbuang menuju ekskresi *Faecal* (Yoona *et al.*, 2016)

Gambar 23 menunjukkan kadar IL-6 aorta tikus DM + Metformin (D) lebih rendah daripada tikus DM + dekok frekuensi 1x (E), tikus DM + dekok frekuensi 2x (F), dan tikus DM + dekok frekuensi 3x (G). Hal ini disebabkan karena pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan kadar IL-6 pada aorta tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Metformin memiliki bioavailabilitas oral absolut 40 sampai 60%, dan penyerapan gastrointestinal tampaknya selesai dalam waktu 6 jam setelah menelan. Hubungan terbalik diamati antara dosis yang tertelan dan penyerapan relatif dengan dosis terapeutik berkisar antara 0,5 sampai 1,5 g, menunjukkan adanya keterlibatan proses penyerapan aktif dan jenuh (Scheen, 1996). Polifenol memiliki bioavailabilitas yang rendah di dalam darah karena sifatnya yang mudah larut air. Sehingga tidak semua polifenol dapat berikatan dengan sel target (Yang *et al.*, 2014). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian metformin sebagai obat lebih efektif dalam menurunkan kadar IL-6 pada aorta tikus DM dibandingkan dengan polifenol dekok *Sargassum* sp. Metformin dapat menurunkan kadar IL-6 pada aorta tikus DM dengan cepat karena afinitasnya lebih tinggi daripada polifenol dekok *Sargassum* sp.

**Tabel 9.** Nilai Parameter Uji

PARAMETER	HASIL PENELITIAN	HASIL PENELITIAN TERDAHULU
Berat Badan	192,9 g	$\geq 200$ g
Polifagia	19,8 g / hari	15-18 g / hari
Poliuria	13,6 mL / hari	$\leq 15$ mL / hari
Polidipsia	26,4 mL / hari	20-23 mL / hari
Kadar Glukosa Darah Sesaat	182,2 mg/dL	$\leq 200$ mg/dL
Kadar Insulin	5,16 mIU/L	$\leq 5,5$ mIU/L
Kadar IL-6 ginjal	1025 pg/mL	700-800 pg/mL
Kadar IL-6 aorta	797 pg/mL	700-800 pg/mL

Tabel 9 menunjukkan berat badan tikus normal pada peneliti terdahulu  $\geq 200$  g (Brandt *et al.*, 2000), sedangkan pada tikus DM yang diberi dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 192,9 g yang menunjukkan bahwa tikus G belum mencapai berat badan normal. Volume makan pada tikus normal 15-18 g / hari (Dyahnugra dan Widjanarko, 2015), sedangkan pada tikus DM yang diberi dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 19,8 g / hari yang menunjukkan bahwa tikus G belum mencapai normal. Volume urin pada tikus normal  $\leq 15$  mL / hari (Sinata dan Arifin, 2016), sedangkan pada tikus DM yang diberi dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 13,6 mL / hari yang menunjukkan bahwa tikus G mencapai volume urin normal. Volume minum pada tikus normal 20-23 mL / hari (Sinata dan Arifin, 2016), sedangkan pada tikus DM yang diberi dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 26,4 mL / hari yang menunjukkan bahwa tikus G belum mencapai normal. Kadar glukosa darah pada tikus normal  $\leq 200$  mg / dL (Anonymous, 2011), sedangkan pada tikus DM yang diberi dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 182,2 mg / dL yang menunjukkan bahwa tikus G mencapai normal. Kadar insulin pada tikus normal  $\leq 5,5$  mIU / L (Brandt *et al.*, 2000), sedangkan pada tikus DM yang diberi dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 3 kali sehari (G)

didapatkan hasil 5,16 mIU / L yang menunjukkan bahwa tikus G mencapai normal. Kadar IL-6 pada ginjal tikus normal 700-800 pg/mL, sedangkan pada tikus DM yang diberi dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 1025 pg/mL yang menunjukkan bahwa tikus G belum mencapai normal. Kadar IL-6 pada aorta tikus normal 700-800 pg/mL, sedangkan pada tikus DM yang diberi dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 3 kali sehari (G) didapatkan hasil 797 pg/mL yang menunjukkan bahwa tikus G mencapai kadar IL-6 normal pada aorta.

Pada parameter berat badan, polifagia, polidipsia, dan kadar IL-6 ginjal menunjukkan bahwa tikus DM yang diberi dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 3 kali sehari (G) belum mampu mencapai standar normal. Sedangkan pada parameter poliuria, kadar glukosa darah sesaat, kadar insulin, dan kadar IL-6 aorta menunjukkan bahwa tikus DM yang diberi dekok *Sargassum* sp dengan frekuensi 3 kali sehari (G) sudah mencapai standar normal.